



FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**VALIDACIÓN DE LA UTILIDAD DEL STRAIN
BIDIMENSIONAL EN EL SEGUIMIENTO NO INVASIVO
DEL RECHAZO AGUDO TRAS EL TRASPLANTE
CARDIACO: PROYECTO MULTICÉNTRICO BEMECO**

TESIS DOCTORAL

Josebe Goirigolzarri Artaza

Madrid, 2020

Memoria de investigación presentada por

Josebe Goirigolzarri Artaza

para optar al grado de

Doctora en Medicina

por la Universidad Autónoma de Madrid

Trabajo dirigido por:

Dr. Javier Segovia Cubero

Profesor Asociado, Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Madrid

Jefe de Servicio de Cardiología

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

y por

Dra. Susana Mingo Santos

Médico adjunto, Unidad de Imagen, Servicio de Cardiología

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

La presente tesis ha sido realizada en la Sección de Trasplante Cardíaco e Imagen Cardíaca del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda (Madrid, España) con colaboración de un grupo de investigación nacional.

“Las ideas no se muestran fecundas con quien las sugiere o las aplica por primera vez, sino con los tenaces que las sienten con vehemencia y en cuya virtualidad ponen toda su fe y todo su amor. Bajo este aspecto, bien puede afirmarse que las conquistas científicas son creaciones de la voluntad y ofrendas de la pasión.” (Santiago Ramón y Cajal)

“El esfuerzo constante-no la fuerza o la inteligencia-es la clave para liberar todo nuestro potencial.” (Winston Churchill)

A mi familia.

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto ha sido posible gracias al esfuerzo de muchas personas, que de una forma u otra han ayudado a que saliera adelante.

Me gustaría agradecer en primer lugar a todos los compañeros de los Hospitales incluidos en este proyecto. A todos, muchísimas gracias por vuestro esfuerzo y colaboración, sin vosotros nada de esto habría sido posible.

Gracias a las Unidades de Insuficiencia Cardíaca Avanzada e Imagen del Hospital Puerta de Hierro por la confianza depositada en mí para llevar a cabo este proyecto. Gracias al Dr. Segovia por enseñarme a perseverar y buscar una mejor salida hasta en las situaciones más difíciles. Gracias también a la Dra. Mingo, codirectora de tesis, cuyo esfuerzo y dedicación han sido necesarios para poder hacer este proyecto realidad. Además, fueron la Dra. Mingo y la Dr. Moñivas las primeras en creer en mí cuando daba mis primeros pasos en la Cardiología. A las dos, gracias. Finalmente, gracias al Dr. Pulpón por su cercanía y apoyo todos estos años, por ser un ejemplo a nivel personal y profesional.

Gracias a mis padres y a mi hermano. A mi madre, por ser nuestro gran pilar familiar y mi ejemplo a seguir. Gracias a mi padre por enseñarme con el ejemplo la importancia de la disciplina y la constancia, por inculcarme un continuo afán de superación.

A Arturo, por tu apoyo incondicional y por cada día juntos. Por lo que está por venir.

Este trabajo ha podido ser realizado gracias a financiación procedente del siguiente proyecto de investigación:

Proyecto de Investigación de la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante de la Sociedad Española de Cardiología (Octubre 2015)

Publicaciones y comunicaciones a congresos relacionadas con este trabajo

Artículos originales

- **Validation of the usefulness of two dimensional strain parameters to exclude acute rejection after heart transplantation: a multicenter study.** Goirigolzarri Artaza J, Mingo Santos S, Larrañaga JM, Osa A, Sutil-Vega M, Ruiz Ortiz M, Corros C, Vidal B, Moñivas Palomero V, Maneiro N, Barbeito CM, López-Vilella R, Li CH, Rodríguez Diego S, Lambert JL, Velásquez F, Crespo-Leiro MG, Almenar L, Mirabet S, Martínez Mingo S, Segovia Cubero J. [Epub ahead of print]. Rev Esp Cardiol 2020 (English ed.) doi: 10.1016/j.rec.2020.01.012.

- **Usefulness of Two-Dimensional Strain Parameters to Diagnose Acute Rejection after Heart Transplantation.** Mingo-Santos S, Moñivas-Palomero V, García-Lunar I, Mitroi CD, Goirigolzarri-Artaza J, Rivero B, Oteo JF, Castedo E, González-Mirelis J, Cavero MA, Gómez-Bueno M, Segovia J, Alonso-Pulpón L. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(10): 1149-1156.

-**Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Heart Transplant Patients: Two-Year Follow-Up of Right and Left Ventricular Function.** Moñivas Palomero V, Mingo Santos S, Goirigolzarri Artaza J, Rodríguez González E, Restrepo Córdoba MA, Jiménez Sánchez D, Rivero Arribas B, García Lunar I, Mitroi CD, Sayago Silva I, Cavero Gibanel MA, Gómez Bueno M, Alonso Pulpón LA, Segovia Cubero J. Echocardiography. 2016;33 (5):703-713.

Comunicaciones a Congresos:

- Utilidad de los parámetros de deformación miocárdica en el manejo no invasivo del rechazo agudo tras el trasplante cardiaco: estudio multicéntrico BEMECO.

Josebe Goirigolzarri Artaza, Jose María Larrañaga, Ana Osa, Mario Sutil Vega, Martín Ruiz Ortiz, Cecilia Corros, Bárbara Vidal, Susana Mingo Santos, Vanessa Moñivas Palomero, Nicolás Maneiro, Cayetana María Barbeito, Raquel López-Villela, Pedro Chi-Hion Li, Sara Rodríguez Diego, José Luis Lamabert, Franciris Velázquez y Javier Segovia Cubero. Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares. SEC 2018. Sevilla.

- Variabilidad de los valores de strain 2D según el software empleado: importancia clínica en el seguimiento ecocardiográfico. Josebe Goirigolzarri Artaza, Vanessa Moñivas Palomero, Susana Mingo Santos, Miguel A. Caverio Gibanel, Elena Rodríguez González, María Alejandra Restrepo Córdoba, Diego Jiménez Sánchez y Javier Segovia Cubero. Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares. SEC 2016. Zaragoza

- Detección del rechazo agudo del injerto medido por speckle tracking 2D: nuevos puntos de cortes adaptados a los avances tecnológicos. Josebe Goirigolzarri Artaza,

Susana Mingo Santos, Vanessa Moñivas Palomero, Francisco José Hernández Pérez, Manuel Gómez Bueno, Luis Alonso Pulpón y Javier Segovia Cubero. Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares. SEC 2016. Zaragoza

- Validation of 2D strain parameters in the diagnosis of acute rejection after heart transplantation. J. Goirigolzarri Artaza, S. Mingo Santos, V. Monivas Palomero, D. Jiménez Sánchez, B. Rivero Arribas, E. Rodríguez González, A. Restrepo Córdoba, M. Gomez Bueno, J. Segovia Cubero. Congreso Europeo de Cardiología. Londres 2015.

- **Usefulness of 2D strain parameters to rule out acute rejection after heart transplantation.** D. Jiménez Sánchez, V. Moñivas Palomero, J. Goirigolzarri Artaza, S. Mingo Santos, A. Restrepo Córdoba, E. Rodríguez González, B. Rivero Arribas, M. Gómez Bueno, I. Sayago Silva¹, J. Segovia Cubero. Congreso Europeo de Cardiología. Londres 2015.

- **Use of new echocardiographic parameters to predict acute rejection after heart transplantation. A way to reduce the number of endomyocardial biopsies.** V. Moñivas Palomero, S. Mingo Santos, I. Garcia Lunar, C. Mitroi, J. Goirigolzarri Artaza, B. Rivero, M. Gomez Bueno, MA. Caverio Gibanel, J. Segovia Cubero, L. Alonso-Pulpón. Congreso Europeo de Cardiología. Barcelona. 2014.

ÍNDICE GENERAL

1	INTRODUCCIÓN	20
1.1	SITUACIÓN ACTUAL DEL TRASPLANTE CARDIACO	20
1.2	EL RECHAZO EN EL TRASPLANTE CARDIACO.....	28
1.3	LA BIOPSIA ENDOMIOCÁRDICA (BEM)	32
1.3.1	<i>Indicaciones de BEM.....</i>	<i>32</i>
1.3.2	<i>Limitaciones de la BEM</i>	<i>33</i>
1.3.3	<i>Complicaciones de la BEM.....</i>	<i>33</i>
1.4	UTILIDAD DEL ECOCARDIOGRAMA TRAS EL TRASPLANTE CARDIACO: PARÁMETROS CLÁSICOS.....	35
1.4.1	<i>Evolución de los parámetros ecocardiográficos clásicos tras el trasplante cardiaco.....</i>	<i>36</i>
1.4.2	<i>Papel de los parámetros clásicos ecocardiográficos en el rechazo agudo.....</i>	<i>39</i>
1.5	APLICABILIDAD DE LAS TÉCNICAS DE DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA EN EL RECHAZO AGUDO.....	46
1.5.1	<i>Fundamento y generalidades del strain</i>	<i>46</i>
1.5.2	<i>El strain 2D en el trasplante cardiaco</i>	<i>53</i>
1.5.3	<i>El strain 2D en el rechazo agudo.....</i>	<i>63</i>
2	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	74
2.1	HIPÓTESIS	74
2.2	OBJETIVOS	75
2.2.1	<i>Objetivo general.....</i>	<i>75</i>
2.2.2	<i>Objetivos concretos</i>	<i>75</i>

3	MATERIAL Y MÉTODOS.....	77
3.1	VALIDACIÓN INTERNA.....	77
3.2	VALIDACIÓN EXTERNA: ESTUDIO MULTICÉNTRICO BEMECO.....	78
3.2.1	<i>Población del estudio</i>	78
3.2.2	<i>Criterios de exclusión</i>	79
3.2.3	<i>Protocolo de BEM</i>	80
3.2.4	<i>Protocolo de Ecocardiogramas</i>	80
3.2.5	<i>Protocolo de recogida de variables clínicas</i>	84
3.2.6	<i>Análisis estadístico</i>	85
4	RESULTADOS.....	88
4.1	VALIDACIÓN INTERNA.....	88
4.2	VALIDACIÓN EXTERNA: PROYECTO BEMECO.....	93
4.2.1	<i>Características demográficas de la población</i>	93
4.2.2	<i>Resultados de las BEM</i>	97
4.2.3	<i>Resultados ecocardiográficos</i>	98
5	DISCUSIÓN.....	112
5.1	PARÁMETROS DE DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA EN EL RECHAZO AGUDO.....	113
5.2	INFLUENCIA DEL STE POR LA TECNOLOGÍA UTILIZADA.....	119
5.3	LA BIOPSIA ENDOMIOCÁRDICA COMO “GOLD-STANDARD”.....	122
5.4	COMPARACIÓN DEL STE CON OTRAS TÉCNICAS DE MANEJO NO INVASIVO DEL RECHAZO.....	124
5.4.1	<i>GEP (gene expression profiling)</i>	124
5.4.2	<i>Donor-derived cell-free DNA (dd-cfDNA)</i>	127

5.4.3	<i>Resonancia magnética nuclear (RMN)</i>	128
5.5	LIMITACIONES	130
6	CONCLUSIONES	132
7	RESUMEN	134
8	ANEXOS	137
9	BIBLIOGRAFÍA	142

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

FIGURAS:

Figura 1. Evolución del número de trasplantes (adultos y pediátricos) según el registro ISHLT.....	21
Figura 2. Curva de supervivencia de la muestra total según el periodo de TC en el registro ISHLT.....	22
Figura 3. Número de TC total anual en España y por grupos de edad, según RETC.....	22
Figura 4. Curvas de supervivencia para la muestra según el periodo de trasplante.....	23
Figura 5. Número de trasplantes cardiacos y cardiopulmonares realizados desde la apertura del programa en el HUPH (1984-2018).....	24
Figura 6. Curva de supervivencia tras el TC de toda la cohorte en el HUPH.	24
Figura 7. Curva de supervivencia tras el TC en el HUPH en los últimos 5 años.....	25
Figura 8. Incidencia relativa de las principales causas de mortalidad en adultos TC según el registro de ISHLT.....	26
Figura 9. Función longitudinal reducida medida mediante el TAPSE en un TC reciente.....	37
Figura 10. Aumento de grosor de la pared ventricular en un paciente con rechazo moderado.....	40
Figura 11. Presencia de derrame pericárdico significativo en un paciente con rechazo moderado.....	40
Figura 12. Modelo simplificado de probabilidad de RA basado en el número de variables anormales.....	42
Figura 13. Utilidad de la onda A por doppler tisular y un punto de corte de 8,7 cm/s para el diagnóstico de RAC.....	44

Figura 14. Propiedades de deformación elástica.....	46
Figura 15. Diferentes tipos de movimiento de strain.....	47
Figura 16. Rotación apical y basal de VI durante sístole.....	48
Figura 17. Desplazamiento de los “speckles” a lo largo del ciclo cardiaco.....	49
Figura 18. FEVI y GLSVI comparado con controles y la estabilidad de los parámetros de función longitudinal izquierda en el seguimiento.....	54
Figura 19. Ojo de buey de la evolución del GLSVI en el Ecocardiograma basal, al mes y al año tras el TC en un paciente sin $RAC \geq 2R$ vs un paciente con varios episodios de $RA \geq 2R$ en el seguimiento.....	56
Figura 20. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de 167 pacientes TC. Pacientes con GLSVI $< 9\%$ y FEVI $< 42\%$ presentaron mayor mortalidad al año del TC.....	58
Figura 21. Valores de GLSVD y strain pared libre VD en pacientes TC y su comparación con controles.....	59
Figura 22. Evolución de la función ventricular derecha medida por STE tras el TC.....	60
Figura 23. Disminución significativa de GLSVI durante los episodios de RA.....	66
Figura 24. Evolución de parámetros de strain y strain rate previo, durante y tras la resolución de un episodio de RA.....	68
Figura 25. Gráfico que muestra la relación entre el grado de rechazo y los valores de GLS VI y SL pared libre VD.....	70
Figura 26. Área bajo la curva y puntos de corte para rechazos leves, rechazos moderados o cualquier tipo de rechazo.....	72
Figura 27. Figura comparativa del área bajo la curva de GLSVI y de SL pared libre VD de ambas cohortes.....	88
Figura 28. Strain longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho en un paciente con episodio de $RAC = 2R$	91

Figura 29. Strain longitudinal 4 cámaras y 2 cámaras de ventrículo izquierdo en un paciente con $RAC=2R$	91
Figura 30. Comparación del strain longitudinal de la pared lateral de ventrículo derecho en un estudio con $RAC \geq 2R$ respecto a un estudio $RAC < 2R$	102
Figura 31. Comparación del GLSVI en un estudio con $RAC \geq 2R$ respecto a un estudio $RAC < 2R$	103
Figura 32. Análisis de Bland-Altman para la variabilidad interobservador.....	105
Figura 33. Área bajo la curva ROC de las variables GLSVI y SL pared libre VD.....	108

TABLAS

Tabla 1. Clasificación angiográfica de la enfermedad vascular del injerto según el consenso de la ISHLT.....	27
Tabla 2. Clasificación de grados de RAC inicial de 1990 y actualizada en 2004.....	29
Tabla 3. Nomenclatura y clasificación del rechazo mediado por anticuerpos.....	31
Tabla 4. Evolución de los parámetros de función longitudinal y transversal tras el TC.....	38
Tabla 5. Tabla resumen de las publicaciones realizadas hasta la fecha de la relación entre el doppler tisular y el rechazo agudo celular.....	43
Tabla 6. Fuentes de variación entre las distintas modalidades de valoración de strain miocárdico.....	52
Tabla 7. Evolución de los parámetros de función ventricular izquierda tras el TC.....	57
Tabla 8. Evolución de los parámetros ecocardiográficos de función ventricular derecha durante los dos primeros años tras el TC en pacientes estables.....	61
Tabla 9. Evolución de los parámetros de strain a lo largo del primer año tras el TC en toda la cohorte global de Ecocardiogramas realizados.....	62
Tabla 10. Valor diagnóstico de los parámetros de strain en el RA tras el TC.....	63
Tabla 11. Evolución de los parámetros de strain en el ecocardiograma basal, a los 6 meses y al año tras el TC.....	68
Tabla 12. Parámetros ecocardiográficos clásicos y de STE y su relación con la presencia de RAC.....	69
Tabla 13. Puntos de corte relacionados con la presencia de $RAC \geq 2R$ y la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo.....	70
Tabla 14. Definición de fracaso primario del injerto de VI y de VD de acuerdo con las guías de ISHLT.....	79

Tabla 15. Tabla comparativa del área bajo la curva de GLSVI y de strain longitudinal de la pared libre VD de ambas cohortes.....	89
Tabla 16. Tabla comparativa de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo y precisión diagnóstica de los puntos de corte originales aplicados en ambas cohortes para descartar rechazo moderado o severo.....	90
Tabla 17. Características basales y del cateterismo derecho de los pacientes incluidos en la validación externa.....	94
Tabla 18. Grado de rechazo agudo celular observado en las BEM durante el seguimiento.....	97
Tabla 19. Parámetros ecocardiográficos convencionales y derivados de Doppler y su relación con la presencia de $RAC \geq 2R$ en el análisis univariante.....	100
Tabla 20. Parámetros de deformación miocárdica y su relación con la presencia de $RAC \geq 2R$ en el análisis univariante.....	101
Tabla 21. Parámetros de deformación miocárdica y su relación con la presencia de cualquier tipo de rechazo.....	104
Tabla 22. Parámetros ecocardiográficos relacionados con la ausencia de $RAC \geq 2R$ en análisis multivariante.....	106
Tabla 23. Puntos de corte de las variables de deformación miocárdica relacionadas con la exclusión de rechazo agudo que requiere tratamiento ($RAC \geq 2R$) y su prevalencia, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y precisión diagnóstica.....	107
Tabla 24. Puntos de corte alternativos calculados sobre la nueva cohorte y su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y precisión diagnóstica.....	110

ABREVIATURAS

ABC: Área bajo la curva.

Acc: precisión diagnóstica.

BEM: Biopsia endomiocárdica.

DTI: Doppler tisular.

ETT: Ecocardiograma transtorácico.

Esp: especificidad.

EVI: Enfermedad vascular del injerto.

FAC: fracción de acortamiento del ventrículo derecho.

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

GCS: strain circunferencial global.

GLSVI: strain longitudinal global del ventrículo izquierdo.

GLSVD: strain longitudinal global del ventrículo derecho.

HUPH: Hospital Universitario Puerta de Hierro.

ISHLT: International Society of Heart and Lung Transplantation.

IT: insuficiencia tricúspide.

RA: Rechazo agudo.

RAC: Rechazo agudo celular.

RAC \geq 2R: Rechazo agudo celular moderado o severo.

RIC: Rango intercuartílico.

RETC: Registro Español de Trasplante Cardíaco.

RMA: Rechazo mediado por anticuerpos.

Sens: Sensibilidad.

SL pared libre VD: Strain longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho.

SR: Strain rate.

S'DTI: onda S del anillo tricúspide por DTI.

STE: speckle tracking.

TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspide.

TC: Trasplante cardiaco.

TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica.

TDE: tiempo de deceleración de la onda E.

VD: Ventrículo derecho.

VI: Ventrículo izquierdo.

VPN: Valor predictivo negativo.

VPP: Valor predictivo positivo.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 SITUACIÓN ACTUAL DEL TRASPLANTE CARDIACO

La insuficiencia cardiaca en fase terminal presenta una elevada morbilidad y en estos casos el trasplante cardiaco (TC) es una terapia eficaz.¹ El primer TC fue realizado por el cirujano cardiaco Christian Barnard en Sudáfrica en 1967. Este hecho supuso una revolución y dio lugar a un inmenso desarrollo en las diferentes áreas del TC que han permitido la generalización de la técnica y la apertura de programas de TC a nivel mundial.

A nivel nacional, el Hospital Universitario Puerta de Hierro (HUPH), encabezado desde sus inicios por el Doctor Pulpón, ha sido uno de los centros pioneros en el desarrollo de un potente programa de insuficiencia cardiaca avanzada y TC. Esto ha permitido el desarrollo de varias líneas de investigación, incluyendo la utilidad del ecocardiograma en los pacientes trasplantados que ha dado lugar a publicaciones relacionadas de forma muy cercana con esta tesis y la publicación que de ella deriva.²⁻⁴

El último informe anual de la ISHLT (*International Society of Heart and Lung Transplantation*) reporta un total de 126.204 trasplantados cardiacos adultos desde el inicio del registro.⁵ Como se aprecia en la figura 1, en los primeros 10 años del registro el número de TC realizados experimentó un aumento potencial cada año. Tras ello, hubo un pequeño pero progresivo descenso hasta 2004-2005, momento en el que la tendencia se modificó nuevamente. A partir de entonces, se objetivó un lento crecimiento en el número de TC realizados anualmente, siendo éste más marcado en los últimos años (a partir de 2013). La razón de este cambio probablemente sea multifactorial, con un doble

efecto tanto de aumento de TC realizados como comunicados (dada la naturaleza voluntaria de este registro). Éste último efecto probablemente sea más importante en áreas emergentes en esta terapia.

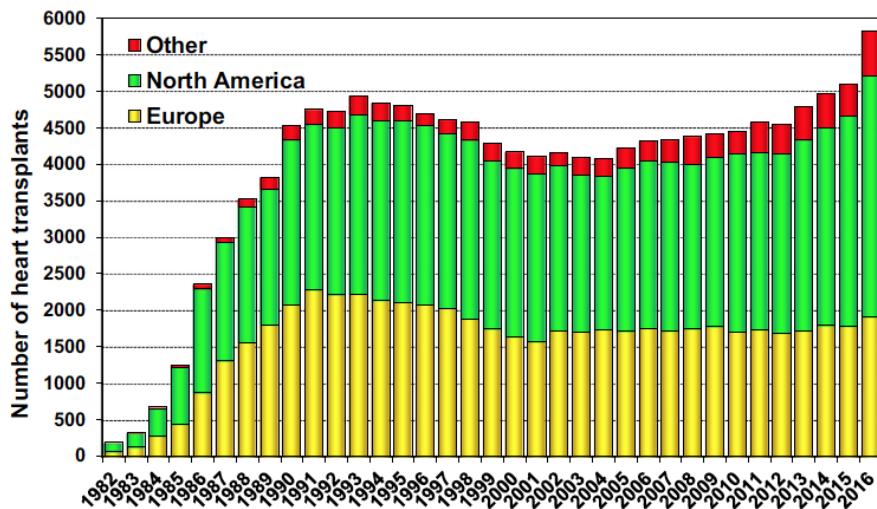


Figura 1. Evolución del número de trasplantes (adultos y pediátricos) según el registro ISHLT, modificado referencia⁴.

La supervivencia tras el TC ha mejorado significativamente gracias al mejor conocimiento y prevención de sus complicaciones y al desarrollo de fármacos inmunosupresores como los inhibidores de la calcineurina. En la cohorte global de pacientes TC reportados en el registro ISHLT la mediana de supervivencia fue de 10,8 años.⁵ Como se aprecia en la figura 2, la supervivencia tras el TC ha ido aumentando progresivamente, siendo actualmente mayor de 12 años.

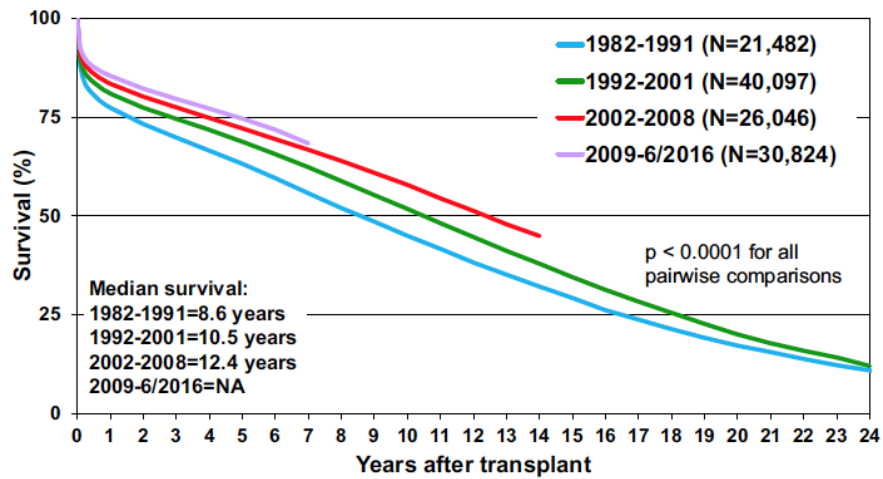


Figura 2. Curva de supervivencia de la muestra total según el periodo de TC en el registro ISHLT, extraído de referencia⁵.

En España, según el Registro Español de Trasplante Cardíaco (RETC), en 2018 se realizaron 321 TC, con lo que la serie histórica consta de 8.494 trasplantes (incluyendo trasplantes combinados).⁶ Si bien la tendencia del último año ha sido al alza, como se aprecia en la figura 2 las cifras anuales de TC realizados a nivel nacional se han mantenido estables en los últimos años (en torno a 250-300), similar a lo observado en el registro internacional del ISHT en Europa.

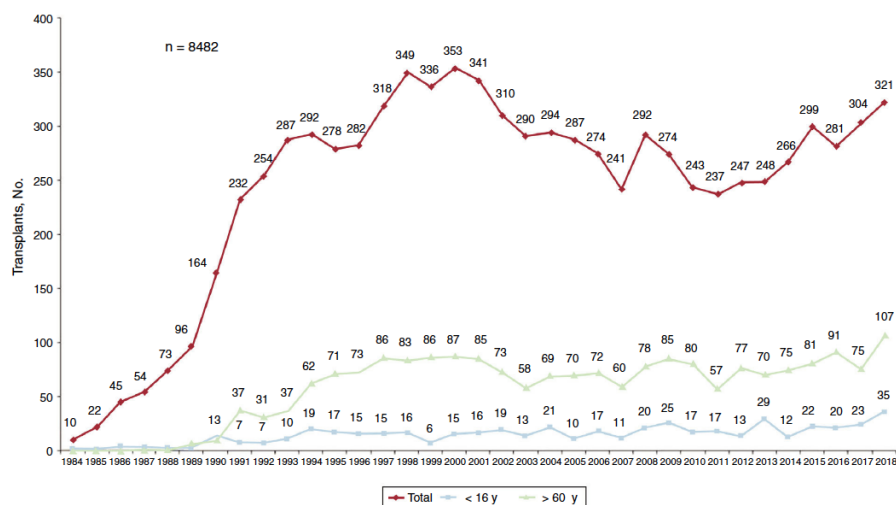


Figura 3. Número de TC total anual en España (1984-2018) y por grupos de edad, según RETC, modificado referencia.⁶

En cuanto a la supervivencia a nivel nacional, ésta ha mejorado a lo largo de la serie histórica de forma similar a lo reportado en el informe de la ISHLT, tal y como se aprecia en la figura 4. En ella, se muestra la serie dividida en dos cohortes históricas (una primera entre 1984-2008 y una segunda cohorte entre 2009-2018) con mejoría de supervivencia al mes, al año y a los 5 años en la cohorte más moderna.

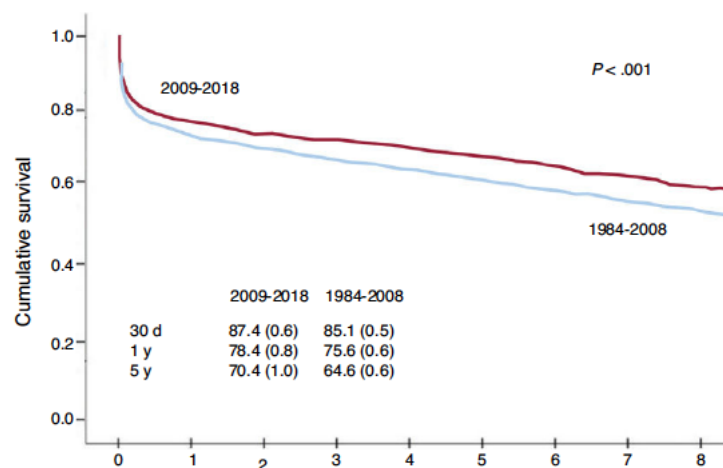


Figura 4. Curvas de supervivencia para la muestra según el periodo de trasplante, modificado referencia.⁶

En concreto, en el HUPH se han realizado 918 trasplantes desde el inicio del programa en 1984 hasta 2018, incluyendo 30 retrasplantes cardíacos y habiéndose realizado además 41 trasplantes cardiopulmonares.

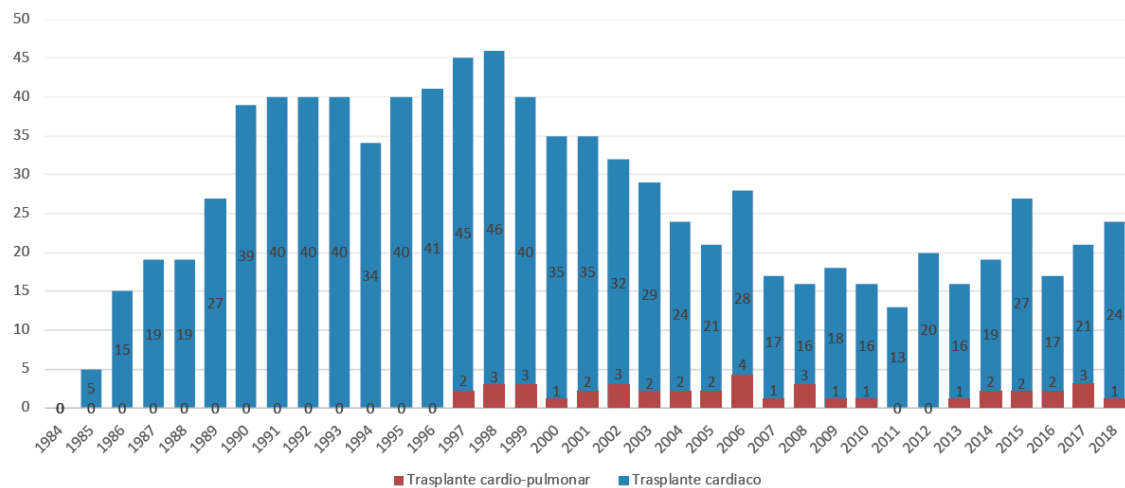


Figura 5. Número de trasplantes cardiacos y cardiopulmonares realizados desde la apertura del programa en el HUPH (1984-2018).

En el HUPH se ha experimentado un aumento en la supervivencia similar a lo previamente descrito como se puede observar en las dos siguientes figuras. En la primera (figura 6), la supervivencia al año de la serie global es del 75% al año y del 65 % a los 5 años, mientras que en los últimos 5 años (figura 7) ésta ha aumentado hasta el 82% y al 71% respectivamente.

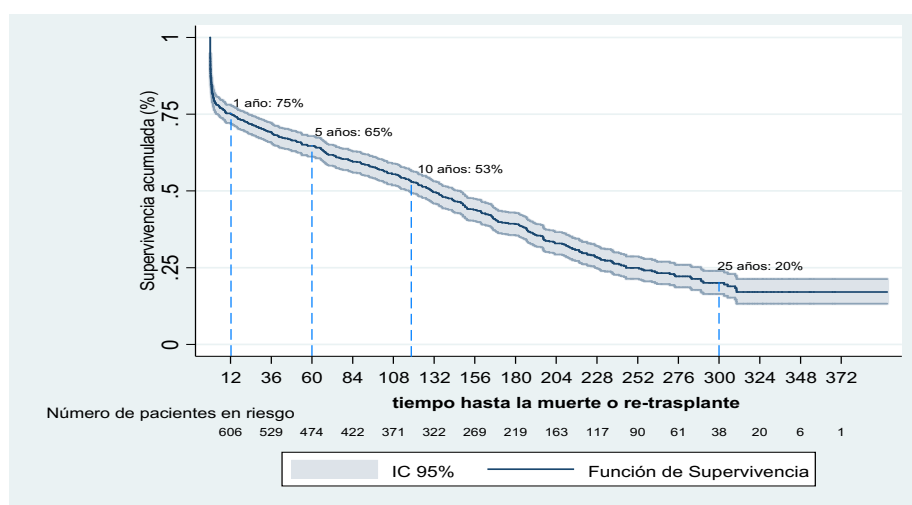


Figura 6. Curva de supervivencia tras el TC de toda la cohorte en el HUPH.

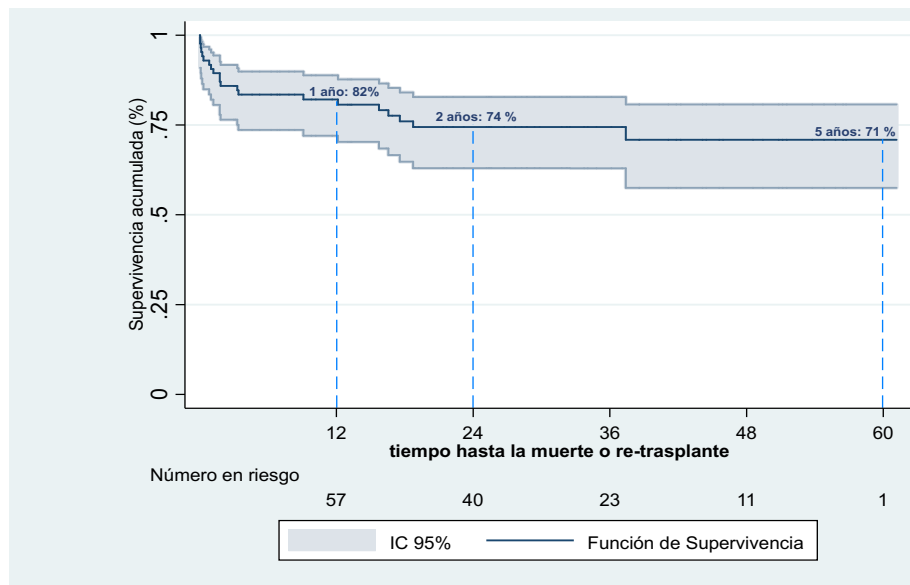


Figura 7. Curva de supervivencia tras el TC en el HUPH en los últimos 5 años.

Causas de mortalidad tras el TC: Las principales causas de mortalidad tras el TC son el fallo primario del injerto, la enfermedad vascular del injerto (EVI), el rechazo agudo (RA), las infecciones y los tumores.⁵ Además, comorbilidades frecuentes como la insuficiencia renal son también responsables de un porcentaje no desdeñable de muertes tras el mismo. La importancia de cada una de ellas es muy diferente según el tiempo transcurrido tras el TC como se aprecia en la figura 8. Así el fallo primario del injerto es especialmente importante en el primer mes tras el TC y aumenta nuevamente su incidencia de forma muy tardía. Las infecciones son otra importante causa de muerte durante el primer año y las principales causas de morbilidad a largo plazo son la EVI (que se hará mención más adelante dada su importancia en el TC) y los tumores.⁶

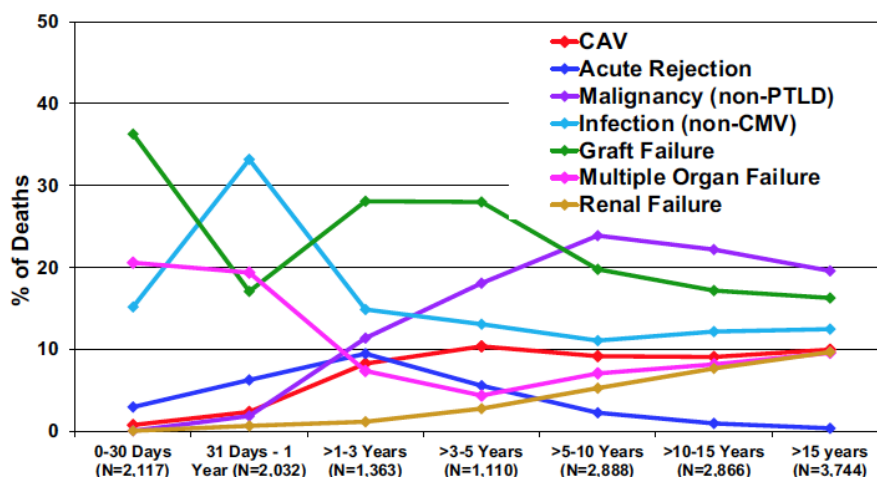


Figura 8. Incidencia relativa de las principales causas de mortalidad en adultos TC (Enero 2009-Junio 2017) según el registro de ISHLT (modificado referencia⁵). CAV: Enfermedad vascular del injerto; Acute rejection: rechazo agudo; malignancy: tumores; infection: infección; graft failure: fracaso del injerto; multiples organ failure: fallo multiorgánico; renal failure: fracaso renal.

Enfermedad vascular del injerto: La EVI es una enfermedad proliferativa intimal acelerada que afecta a la vasculatura del corazón trasplantado. Es una importante causa de morbilidad y mortalidad en el seguimiento postTC, siendo una de las principales causas de mortalidad a largo plazo.^{5,6} Pese a ello, el reconocimiento de su importancia en el seguimiento, junto con los cambios en la práctica clínica diaria (como el uso de inmunosupresores mTOR o las estatinas) ha cambiado la historia natural de la enfermedad. El diagnóstico precoz de forma no invasiva es complejo y si bien la ecografía intravascular (IVUS) puede permitir un diagnóstico precoz de forma invasiva (durante la realización de una coronariografía), su valor adicional a la coronariografía estándar es en ocasiones dudoso. Por ello, actualmente las guías de la ISHT recomiendan su estratificación según criterios angiográficos como se muestra a continuación.⁷

Table 2 Recommended Nomenclature For Cardiac Allograft Vasculopathy

ISHLT CAV₀ (Not significant): No detectable angiographic lesion
ISHLT CAV₁ (Mild): Angiographic left main (LM) <50%, or primary vessel with maximum lesion of <70%, or any branch stenosis <70% (including diffuse narrowing) without allograft dysfunction
ISHLT CAV₂ (Moderate): Angiographic LM <50%; a single primary vessel ≥70%, or isolated branch stenosis ≥70% in branches of 2 systems, without allograft dysfunction
ISHLT CAV₃ (Severe): Angiographic LM ≥50%, or two or more primary vessels ≥70% stenosis, or isolated branch stenosis ≥70% in all 3 systems; or ISHLT CAV ₁ or CAV ₂ with allograft dysfunction (defined as LVEF ≤45% usually in the presence of regional wall motion abnormalities) or evidence of significant restrictive physiology (which is common but not specific; see text for definitions)

Tabla 1. Clasificación angiográfica de la enfermedad vascular del injerto según el consenso de la ISHLT, modificado referencia.⁷

La EVI se diferencia de la aterosclerosis coronaria tanto en su presentación angiográfica como a nivel fisiopatológico e histológico. Factores de riesgo asociados a la inmunidad e independientes de la misma llevan a inflamación y activación de linfocitos y macrófagos, con daño y disfunción endotelial. Esto produce una proliferación neointimal difusa característica de las fases iniciales de esta enfermedad. Finalmente se produce una afectación a nivel micro y macrovascular con aparición de isquemia miocárdica que lleva a las consecuencias clínicas previamente comentadas.

1.2 EL RECHAZO EN EL TRASPLANTE CARDIACO

El RA ha sido clásicamente una de las principales complicaciones en las etapas iniciales del postTC y una importante causa de morbilidad y mortalidad. Su importancia en la supervivencia tras el TC ha disminuido gracias a un mejor tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, esta complicación sigue siendo causa del 7,8% de muertes durante el primer año tras el TC según el RETC y se asocia a pérdida de función del injerto y peor pronóstico.⁶ Además, a nivel nacional se ha objetivado un aumento paralelo en la mortalidad por RA entre el primer y quinto año tras el TC, suponiendo actualmente el 19,2% de las mismas. Es importante destacar también la morbilidad asociada al tratamiento del rechazo, que conlleva altas dosis de fármacos inmunosupresores que frecuentemente producen efectos secundarios potencialmente graves (como infecciones por pulsos de corticoides o empeoramiento de la función renal con ajuste de fármacos inhibidores de la calcineurina). Por todo ello, el RA se sigue considerando a día de hoy una de las grandes complicaciones tras el TC.

1.2.1 Tipos de rechazo: A nivel práctico, clínicamente existen dos tipos principales (si bien pueden existir otros tipos de rechazo en este contexto clínico son de menor importancia) de rechazo en el seguimiento de los pacientes TC.

Rechazo agudo celular (RAC): es una respuesta inflamatoria mediada fundamentalmente por linfocitos T que ocurre sobretodo en el primer año tras el TC, siendo especialmente vulnerables los primeros meses tras el mismo. De hecho, en las épocas iniciales de desarrollo del TC, el RAC se encontraba en más del 50% de las biopsias según una serie retrospectiva del grupo de Los Ángeles.⁸

En sus estados iniciales frecuentemente cursa de forma asintomática, y de ello deriva la realización en la mayoría de los centros trasplantadores de un protocolo de biopsias endomiocárdicas (BEM) seriadas en las fases precoces tras el TC.

El RAC se clasifica según diferentes grados de severidad de acuerdo a los hallazgos histopatológicos de la BEM, técnica considerada actualmente el “gold-standard” para su diagnóstico. El RAC se caracteriza por infiltrados linfocitarios focales que a medida que progresa en severidad se extienden de forma difusa y se asocian a daño tisular con necrosis miocárdica. En los grados más avanzados aparecen mayor número de focos de necrosis y hemorragia.

	1990	2004
Grado 0	Sin rechazo. Miocardio sin lesiones	Sin rechazo. Grado 0R
Grado 1A	Rechazo leve focal. Infiltrado linfocitario focal (perivascular o intersticial) sin miocitólisis, en una o más piezas	Rechazo ligero. Grado 1R
Grado 1B	Rechazo leve multifocal. Leve. Infiltrado linfocitario disperso difuso sin miocitólisis, en una o más piezas	
Grado 2	Rechazo moderado focal. Infiltrado agresivo focal con miocitólisis o distorsión de miocardio. Infiltrado compuesto por linfocitos, linfocitos grandes y a veces eosinófilos	
Grado 3A	Rechazo moderado multifocal. Infiltrados agresivos con miocitólisis multifocal en una o más piezas. Puede haber eosinófilos. Miocardio normal entre los infiltrados.	Rechazo moderado. Grado 2R
Grado 3B	Rechazo moderado-grave. Inflamación agresiva difusa con miocitólisis. Puede haber polimorfonucleares neutrófilos, eosinófilos y hemorragia	Rechazo severo. Grado 3R
Grado 4	Rechazo grave. Inflamación difusa agresiva con miocitólisis, endotelitis y vasculitis, hemorragia, polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos	

Tabla 2. Clasificación de grados de RAC inicial de 1990 y actualizada en 2004, adaptado de referencia⁹.

Como se aprecia en la tabla, la clasificación inicial de la severidad de rechazo de 1990 fue actualizada en 2004.¹⁰ Esto permitió una estratificación más útil desde el punto de vista práctico, ya que el grado de RAC determina en la mayoría de los casos la necesidad o no de tratamiento del mismo. Así, rechazos leves (grados 1A, 1B y 2 de la clasificación

antigua o grado 1R de la clasificación actual) asintomáticos no requieren por lo general tratamiento adicional, si bien se pueden beneficiar de ajustes del tratamiento inmunosupresor de fondo. Por otro lado, la presencia de rechazos moderados o severos (2R y 3R de la clasificación actual) se considera de forma general que requieren tratamiento específico (independientemente de la presencia o no de sintomatología), como administración de pulsos de altas dosis de corticoides o timoglobulina en casos más severos o resistentes.

Rechazo mediado por anticuerpos (RMA): En el RMA la respuesta inmune del receptor provoca la producción de anticuerpos (siendo especialmente importantes aquellos donante-específicos, es decir, presentes en el corazón del donante) dirigidos frente a antígenos HLA (y menos frecuentemente no-HLA) que pueden expresarse en el endotelio del injerto. Esto produce una respuesta tanto dependiente de la activación del complemento como independiente del mismo que finalmente produce reacciones que llevan a lesión miocárdica y disfunción del injerto.¹¹

El RMA es una entidad compleja y de ello deriva que la incidencia estimada de esta entidad sea muy dispar según la definición adoptada. Este tipo de rechazo no es tan característico de las fases iniciales del TC, apareciendo más frecuentemente en fases más evolucionadas del mismo. Clásicamente se diagnosticaba al objetivar disfunción del injerto en ausencia de RAC, pero actualmente se consideran tres componentes diagnósticos fundamentales: la clínica (y la función cardíaca valorada por ecocardiograma), la presencia de anticuerpos y los resultados de la BEM. Todavía existe controversia tanto en el diagnóstico como en el tratamiento, ambos a día de hoy en importante desarrollo. Los anticuerpos juegan un papel fundamental en la patogénesis de

este tipo de rechazo, pero su presencia no es suficiente ni necesaria para el diagnóstico de RMA. De esta forma, puede haber RMA sin detección de anticuerpos circulantes mediante los métodos habituales o presencia de anticuerpos sin haber RMA (en ausencia de clínica o hallazgos en BEM asociados). La BEM tiene criterios diagnósticos histológicos e inmunopatológicos así como un sistema de graduación propio para este tipo de rechazo.^{12,13}

Category	Description
pAMR 0: Negative for pathological AMR	Both histological and immunopathologic studies are negative
pAMR 1 (H+): Histopathologic AMR alone	Histological findings present and immunopathologic findings negative
pAMR1 (I+): Immunopathologic AMR alone	Histological findings negative and immunopathologic findings positive
pAMR 2: Pathological AMR	Both histological and immunopathologic findings are present
pAMR 3: Severe pathological AMR	Severe AMR with histopathologic findings of interstitial hemorrhage, capillary fragmentation, mixed inflammatory infiltrates, endothelial cell pyknosis and/or karyorrhexis, and marked edema

Tabla 3. Nomenclatura y clasificación del rechazo mediado por anticuerpos, modificado referencia¹³.

Los criterios histológicos (que traducen esencialmente afectación vascular) tienen una especificidad aceptable con grados de sensibilidad variable según el criterio escogido. Por otro lado, los criterios inmunopatológicos (mediante el uso de inmunohistoquímica o inmunofluorescencia) son muy útiles en el diagnóstico de esta entidad, si bien su presencia aislada no traduce de forma inequívoca la presencia de RMA.^{11,13,14} El tratamiento de este tipo de rechazo es más complejo y mantenido en el tiempo comparado con el RAC, e incluye cambios en el tratamiento inmunosupresor de fondo, administración de corticoides y/o inmunoglobulinas y plasmaferesis/inmunoadsorción.

1.3 LA BIOPSIA ENDOMIOCÁRDICA

La BEM está actualmente considerada el “gold-standard” para el diagnóstico del RAC y se basa en el análisis histológico del tejido miocárdico obtenido. Se realizan BEM (generalmente del ventrículo derecho) de forma seriada y con frecuencia variable en las etapas iniciales postTC (según el protocolo de cada centro) ya que en las fases más precoces del rechazo es frecuente que los pacientes estén asintomáticos. Además, existen otras situaciones en las que está indicada/recomendada la BEM como se expone a continuación.

1.3.1 Indicaciones de BEM (según la Conferencia de Consenso de Grupos españoles de TC)⁹

Grado de evidencia I, Nivel de evidencia C

- Realización de biopsias programadas en los primeros 12 meses tras el TC.
- Sospecha clínica de rechazo.
- Control de efectividad de tratamiento tras un rechazo agudo.

Grado de recomendación IIa, Nivel de evidencia C

- Control tras retirada de esteroides.
- Control tras tratamiento concomitante que haya podido modificar la farmacocinética de los fármacos inmunosupresores y por tanto, el grado de inmunosupresión del paciente.

Grado de recomendación III, Nivel de evidencia C

- Control sistemático en pacientes asintomáticos pasado el año del trasplante

cardiaco.

1.3.2 Limitaciones de la BEM

Pese a ser considerada actualmente el “gold-standard”, la BEM tiene varias limitaciones que reducen su validez, al menos en parte, para ser una verdadera técnica de referencia para el diagnóstico y control del RAC tras el TC.

Por un lado, la naturaleza parcheada del RA supone una limitación natural en la sensibilidad de la BEM, ya que las muestras se adquieren al azar según el criterio del hemodinamista. Por otro lado, la variabilidad interindividual de los anatomopatólogos en la gradación del RAC tras el TC ha sido ampliamente demostrada en los estudios que analizan la utilidad del AlloMap® como CARGO I y CARGO II (que se comentarán más adelante).¹⁵⁻¹⁷ Estos estudios analizan la utilidad de la expresión génica en sangre periférica respecto a BEM analizadas por anatomopatólogos locales y centrales para el diagnóstico de RAC. Se demostró que la variabilidad entre patólogos aumentaba a medida que lo hacía el grado del rechazo y se objetivó como un RAC estratificado como RAC=2R por un primer patólogo era poco probable que fuera estratificado de forma similar por un segundo patólogo.¹⁷

1.3.3 Complicaciones de la BEM

La BEM se trata de una técnica invasiva y no exenta de complicaciones, que si bien en centros especializados son poco frecuentes (menor del 1%), algunas de ellas son potencialmente graves. A su vez, las complicaciones pueden ser precoces o tardías. Dentro de las precoces se encuentran aquellas relacionadas con la vía de abordaje o de

otra índole, como perforación del ventrículo derecho, arritmias al pasar a través de las cámaras cardíacas o el tromboembolismo pulmonar.¹⁸

A nivel tardío, destaca por su importancia la insuficiencia tricúspide (IT). La IT severa secundaria a rotura de cuerdas tendinosas es una complicación relativamente frecuente en pacientes con BEM seriadas como los TC, que en algunas series supera el 20% de los pacientes y se asocia a peor pronóstico a largo plazo.¹⁹⁻²²

1.4 UTILIDAD DEL ECOCARDIOGRAMA TRAS EL TRASPLANTE

CARDIACO: PARÁMETROS CLÁSICOS

El ecocardiograma transtorácico (ETT) es una técnica accesible, económica y no invasiva, gracias a lo cual se ha convertido en la técnica de cabecera durante el seguimiento de los pacientes TC. El ETT es útil en el postoperatorio precoz, ya que permite el diagnóstico de complicaciones quirúrgicas o el fallo primario del injerto. Además, su utilidad se mantiene a largo plazo, ayudando al diagnóstico y monitorización de complicaciones como el rechazo o la EVI.

Pese a su utilidad tras el TC, las guías de la ISHLT de cuidado de pacientes trasplantados no especifican la frecuencia de ETT necesarios durante el seguimiento ni recomiendan su uso como alternativa a la BEM en el seguimiento de RA.²³ En 2015, la Asociación Europea de Imagen cardiovascular y el departamento de Imagen Cardiovascular de la Sociedad Brasileña de Cardiología publican un consenso sobre el uso de técnicas de imagen (especialmente el ETT) para el manejo y seguimiento de los pacientes trasplantados.²⁴

En el mismo se recomienda un ETT previo al alta, cada tres meses durante el primer año y siempre que exista sospecha de disfunción del injerto. Añaden además que el ETT a los 6 meses postTC debe ser tomado como referencia para su comparación con ETT posteriores en el seguimiento. Cabe destacar también que, dada la complejidad de la técnica por los cambios tras el TC y con el objetivo de mejorar la sensibilidad diagnóstica, recomiendan el uso de planos adicionales y de técnicas de ecocardiografía avanzada.

El ETT ha sido ampliamente estudiado tras el TC, con el objetivo tanto de describir la evolución natural de los parámetros ecocardiográficos como de identificar parámetros pronósticos y/o asociados a las diversas complicaciones (como el RAC) en el seguimiento de TC.

1.4.1 Evolución de los parámetros ecocardiográficos clásicos tras el trasplante cardiaco

Tras el TC existen cambios que se producen de forma natural en el corazón trasplantado y es importante conocer las principales modificaciones que se producen para una correcta interpretación de los hallazgos.

Ventrículo izquierdo (VI): La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) está por lo general conservada (o hiperdinámica según las catecolaminas circulantes) lo que no excluye la presencia de complicaciones como cualquier tipo de rechazo o EVI. Inicialmente tras el TC, se detecta un aumento del grosor de la pared y de la masa miocárdica probablemente por inflamación precoz y edema. Este valor vuelve por lo general a su valor normal aproximadamente 3 meses tras el TC.²⁵

Disfunción diastólica: Tras el TC, la función diastólica está generalmente alterada, con presiones de llenado elevadas que se traduce en un patrón diastólico restrictivo. Progresivamente este patrón evoluciona generalmente (si bien en algunos casos se puede mantener en el tiempo) a un patrón no restrictivo a las 6 semanas aproximadamente tras el TC.²⁶

Ventrículo derecho e insuficiencia tricúspide: El ventrículo derecho (VD) es probablemente la cámara cardiaca que más sufre tras el TC y el fallo de VD es una complicación importante en el postoperatorio precoz. Este hallazgo suele ocurrir de forma paralela a la aparición de IT. La sensibilidad a la isquemia prolongada y el aumento de resistencias vasculares preTC favorecen el desarrollo de fallo de VD postoperatorio.^{27,28}

Además, tras el TC existe un cambio de patrón contráctil en el VD con reducción de la contractilidad longitudinal y aumento de la transversal que es en gran parte común a otras cirugías con circulación extracorpórea o aquellas con realización de pericardiotomía.²⁹ Existen varias publicaciones en los últimos años que resaltan este hecho. Estos estudios demuestran una disminución más marcada de parámetros longitudinales (como el desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspide (TAPSE) o la onda S del anillo tricúspide por DTI (S')) y menor afectación de la función transversal (medido por fracción de acortamiento de VD (FAC)) sobretodo en los primeros meses postTC. En la mayoría de ellas, estos hallazgos mejoran de forma al menos parcial a lo largo de la evolución tras el TC.^{25,30,31}

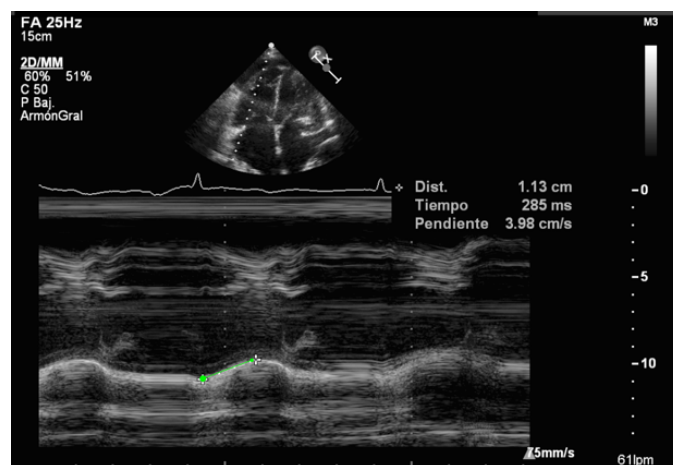


Figura 9. Función longitudinal reducida medida mediante el TAPSE en un TC reciente.
(fuente: laboratorio de imagen HUPH).

Una publicación reciente de nuestro grupo demostró resultados en la misma línea a lo previamente comentado (tabla 4), apreciándose una FAC en el rango de normalidad desde el ETT basal postTC y una onda S' y un TAPSE por el contrario disminuidas, con normalización al año y a los dos años respectivamente.⁴

	Controls	Basal (14 days)	3 Months	6 Months	1 Year	2 Years	ANOVA of the Trend
TAPSE (mm)	23.1 ± 4.3	11.9 ± 2.9*	14.5 ± 3.2*	16.1 ± 3.3*	16.6 ± 4.0*	19.0 ± 3.6*	<0.001
RV diastolic area	17.7 ± 3.6	19.6 ± 6.1	17.4 ± 5.6	18.5 ± 4.6	18.3 ± 4.0	18.0 ± 4.8	0.71
RV systolic area	8.7 ± 2.4	10.3 ± 3.8	9.5 ± 3.6	9.9 ± 3.0	11.0 ± 3.3**	10.1 ± 3.4	0.57
RV FAC	51.2 ± 7.4	45.4 ± 9.8**	45.4 ± 8.6**	44.8 ± 10.0**	44.4 ± 8.9**	45.6 ± 8.4**	0.99
RV GLS	-25.2 ± 4.1	-17.4 ± 3.5*	-18.9 ± 4.3*	-19.8 ± 4.2*	-21.9 ± 4.7	-22.6 ± 3.3	0.001
Free wall RVLS	-29.4 ± 3.6	-18.1 ± 4.4*	-22.3 ± 3.4*	-23.4 ± 5.4*	-25.3 ± 7.6	-26.9 ± 5.4	0.001
Septal RVLS	-19.0 ± 3.0	-16.1 ± 4.5**	-15.6 ± 3.9*	-16.4 ± 4.0**	-8.4 ± 5.5	-17.9 ± 3.3	0.15
RV TEI index	0.5 ± 0.1	0.80 ± 0.2*	0.63 ± 0.2	0.63 ± 0.2	0.69 ± 0.2**	0.76 ± 0.3**	0.25
S' TDI (cm/sec)	12.3 ± 1.5	9.6 ± 2.1*	10.7 ± 2.7*	10.7 ± 1.7*	11.1 ± 3.1	12.3 ± 3.7	0.02

Tabla 4. Evolución de los parámetros de función longitudinal y transversal tras el TC, modificado referencia.⁴ RV diastolic area: área diastólica de VD; RS systolic area: área sistólica de ventrículo derecho; RV FAC: fracción de acortamiento de VD; S' DTI: onda S del anillo tricúspide por DTI; RV GLS: strain longitudinal global del VD; free-wall RVLS: Strain longitudinal de la pared libre de VD; Septal RVLS: strain de la pared septal del ventrículo derecho; TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspide.

La IT precoz es especialmente frecuente en pacientes con hipertensión pulmonar preTC y/o fallo de VD postTC. De forma similar a lo descrito para el VD, la IT disminuye su frecuencia y severidad progresivamente tras el TC, en probable relación con la normalización de presiones pulmonares.³² Como se comentó previamente, la aparición de IT severa más tarde en el seguimiento está frecuentemente asociada al daño sobre la

válvula tricúspide y su aparato subvalvular en las repetidas BEM de control durante el seguimiento tras el TC.

Derrame pericárdico: El derrame pericárdico en el postTC precoz es un hallazgo frecuente debido a la desproporción entre el corazón donante y el receptor que suele resolverse en ETT posteriores tras el TC.

1.4.2 Papel de los parámetros clásicos ecocardiográficos en el rechazo agudo

Existen varios parámetros ecocardiográficos convencionales que se han asociado a la presencia de RA al compararlo con los resultados de las BEM. En la mayoría de los casos se ha analizado la presencia de RAC, no de RMA.

Parámetros convencionales por modo M y 2D: Clásicamente se ha sugerido que el aumento de la masa o el grosor de pared ventricular aumentan en los episodios de RAC, si bien estos hallazgos no han demostrado ser útiles por si solos para el diagnóstico de RAC y es un hallazgo frecuente en las fases iniciales del TC como se ha comentado previamente. De forma más tardía en el trasplante, causas como la hipertensión e incluso el tratamiento inmunosupresor pueden relacionarse con la presencia de hipertrofia ventricular independientemente de la presencia de RAC.

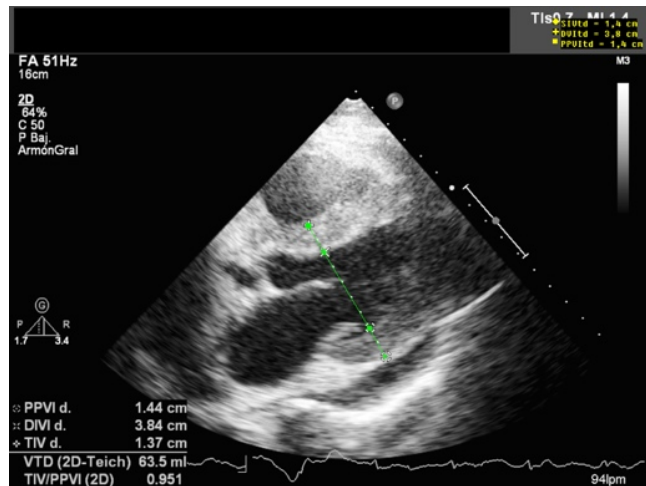


Figura 10. Aumento de grosor de la pared ventricular en un paciente con rechazo moderado (2R). (fuente: laboratorio de imagen HUPH)

La aparición o el aumento de derrame pericárdico tardío se ha asociado a la presencia e intensidad de RAC.^{33,34} Sin embargo su utilidad de forma aislada ha demostrado ser insuficiente, con una sensibilidad (Sens) del 49% y una especificidad (Esp) del 74%.³⁴

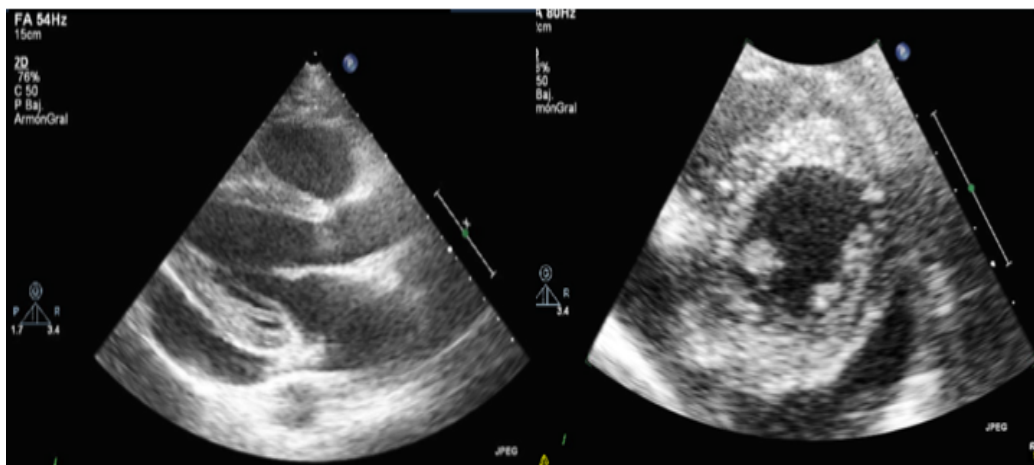


Figura 11. Presencia de derrame pericárdico significativo en un paciente con rechazo moderado (2R). (fuente: laboratorio de imagen HUPH)

Doppler pulsado: Varios estudios han evaluado el papel del Doppler pulsado transmitral en el RA por su clásica relación con las presiones de llenado.³⁴⁻³⁹ Sin embargo, diversos factores como por ejemplo la frecuencia cardíaca elevada (muy frecuente en pacientes TC) o la disociación mecánica auricular (en la técnica de anastomosis biauricular) influyen en sus valores incluso en ausencia de RAC por lo que a priori limitan su capacidad diagnóstica para esta complicación del TC.

En este sentido, Mena et al⁴⁰ publicó una revisión de la literatura hasta la fecha (incluía también estudios con Doppler tisular) y concluyó que existen varias limitaciones que no permiten considerar el Doppler pulsado una técnica útil en el diagnóstico de RAC. No se encontró ningún parámetro lo suficientemente útil de forma consistente en el seguimiento de esta complicación. Además de los factores previamente descritos, el pequeño tamaño de los estudios, la ausencia frecuente de comparación ciega (o puntos de corte) en los mismos junto con la escasa caracterización de los pacientes hacían que esta técnica no fuera apropiada para este fin.

Cabe destacar un interesante artículo publicado en 2005 por Sun et al.³⁴ que aúna tanto parámetros de modo M-2D como de Doppler pulsado en el diagnóstico de RAC. Identifican la presencia de derrame pericárdico, un tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) <90 milisegundos, el diámetro de la vena cava inferior, la anchura de la onda A reversa pulmonar y la relación E/A > 1,7 como variables predictoras de RAC, teniendo mayor valor pasados los 6 primeros meses postTC. Pese a ello, ninguna variable por sí sola era capaz de diagnosticar RAC de forma robusta, por lo que se ideó un modelo simplificado en el que la probabilidad de rechazo aumentaba con la presencia de mayor número de estas variables como se aprecia en la figura 12.

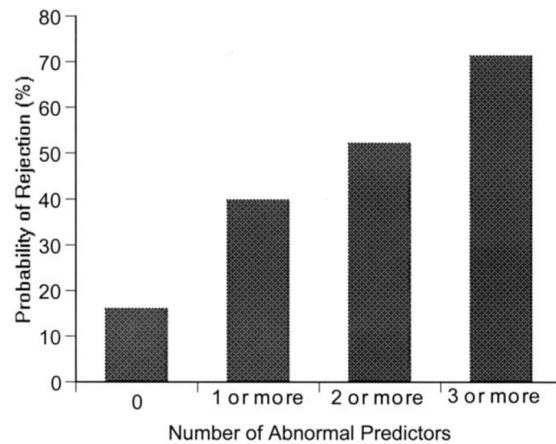


Figura 12: Modelo simplificado de probabilidad de RA basado en el número de variables anormales, modificado referencia.³⁴

Doppler tisular: El doppler tisular (DTI) permite evaluar la función de VI mediante el empleo de mediciones de contracción (onda S') y de relajación tanto precoz (onda E') como tardía (onda A'). Los resultados de los principales estudios que emplean el DTI para el diagnóstico de RAC se encuentran en la siguiente tabla, extraída de una revisión del grupo de Berlín liderado por Dandel.⁴¹ Éstos han sido dispares en gran parte nuevamente por la diferencia en el diseño de los estudios y segmentos de VI analizados. Además, su utilidad está limitada tanto por la susceptibilidad del DTI al movimiento de translación del corazón como por la rigidez miocárdica progresiva tras el TC, que puede llegar a una reducción de las velocidades medidas por DTI no relacionadas con la presencia de RAC como comentan estos autores.

TDI-derived wall motion velocity	Study	Patients evaluated (n)	No AR vs AR (p-value)	Changes (cut-off)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Peak systolic velocity (S')	Clemmensen et al, ⁷² PW-TDI ^a	64	0.02	—	—	—	—	—
	Dandel et al, ¹⁰ PW-TDI ^b	363	0.001	>10% (↓)	88	94	90	93
	Lunze et al, ⁴⁶ PW-TDI ^c	122	<0.001	>15% (↓)	88	93	31	99.5
Peak early diastolic velocity (E')	Derumeaux et al, ³⁹ color-coded TDI ^d	34	<0.001	≥10% (↓)	92	—	—	—
	Puleo et al, ⁴⁴ PW-TDI ^e	121	<0.001	0.16 cm/s	76	88	—	92
	Dandel et al, ¹⁰ PW-TDI ^b	363	<0.001	>10% (↓)	92	92	87	95
Peak-to-peak mitral annular velocity (S' + E')	Mankad et al, ⁴⁵ color-coded TDI ^f	78	<0.001	13.5 cm/s	93	71	—	98
Time-to-peak early diastolic velocity (TE')	Dandel et al, ¹⁰ PW-TDI ^b	363	<0.001	>10% (↓)	92	94	90	95
Peak late diastolic velocity (A')	Lunze et al, ⁴⁶ PW-TDI ^c	122	<0.001	>5% (↓)	95	64	9	99.7

Tabla 5. Tabla resumen de las publicaciones realizadas hasta la fecha de la relación entre el doppler tisular y el rechazo agudo celular, modificado referencia⁴¹.

Ambas velocidades diastólicas (onda E' y onda A') han sido estudiadas para el diagnóstico de RAC y en la mayoría de los estudios se evidencia una disminución de las mismas durante los episodios de RAC. Sin embargo, la sensibilidad (Sens) y la especificidad (Esp) de la onda E' ha variado entre los diferentes estudios (69-92% y de 59-92% respectivamente) aunque el valor predictivo negativo (VPN) (cuando se incluía en la publicación) era mayor del 90%.⁴¹ La importante variabilidad interindividual del DTI hizo plantearse al grupo de Dandel la utilidad de emplear a cada individuo como su propio control y utilizar la reducción en la onda E' respecto a los estudios previos para la monitorización del RAC. Con ello, obtuvieron una buena Esp y VPN, por lo que postulaban que este parámetro podría ser útil en el manejo no invasivo del RAC.⁴²

Los estudios que han empleado la onda A' como herramienta diagnóstica, han revelado una Esp todavía menor (49-53%). Sin embargo, entre la literatura destaca un estudio que sí encontró diferencias significativas en la onda A' y en la onda S' (hallazgo no encontrado en otros estudios) medidas por DTI en pacientes con y sin RAC (A' 8.8 cm/s

vs 7.7 cm/s, $P < 0,03$ y onda S' 19.3 cm/s vs 9.3 cm/s, $p < 0.05$ en pacientes sin RAC y con RAC respectivamente).³⁷ Pese a ello, la Sens y Esp de ambos parámetros no fue alta, pero sí que postulan un valor de onda A' > 9 cm/s como valor razonable para excluir RAC y no realizar BEM.

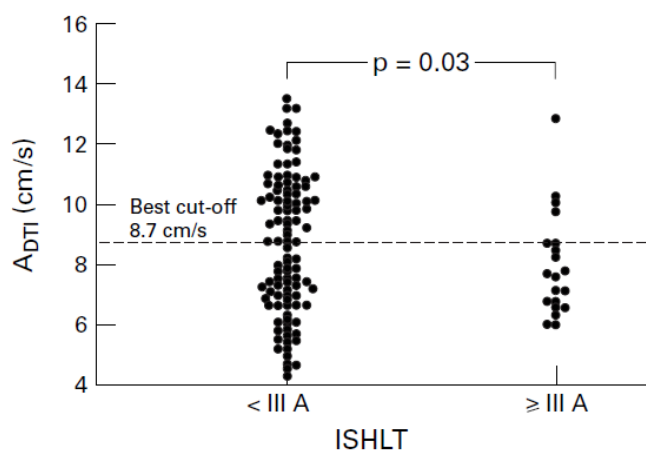


Figura 13. Utilidad de la onda A por doppler tisular y un punto de corte de 8,7 cm/s para el diagnóstico de RAC severo, modificado referencia³⁷.

Igualmente ha sido estudiado el cociente E/E' por su amplia utilización en pacientes no TC para la estimación de presiones de llenado, nuevamente con resultados contradictorios para el diagnóstico de RAC, lo que lleva a concluir una incapacidad de la técnica por sí sola para el manejo no invasivo de esta complicación.^{34,36}

Sin embargo, la función diastólica sí ha demostrado un valor pronóstico (no en el RAC aislado) en TC. En una publicación reciente, Ambrosi et al han demostrado que la relación $E/A > 2$ y $E/E' > 15$ se relaciona con eventos cardiacos como RAC, EVI o muerte en pacientes TC de larga evolución.⁴³

Como conclusión, existen numerosos estudios que analizan la utilidad de los parámetros Ecocardiográficos clásicos, que analizan tanto la función sistólica como diastólica. Sin embargo, los estudios son muy heterogéneos e incluyen parámetros y cohortes muy distintas entre sí. Además, los resultados de estos mismos son en ocasiones contradictorios o con gran variabilidad entre ellos. De esta forma, no se ha encontrado un parámetro ecocardiográfico clásico lo suficientemente fiable para que resulte verdaderamente útil en el diagnóstico y manejo no invasivo del RAC tras el TC.

1.5 APLICABILIDAD DE LAS TÉCNICAS DE DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA EN EL RECHAZO AGUDO

1.5.1 Fundamento y generalidades del strain

Concepto: El strain o deformación miocárdica es el porcentaje de cambio en la longitud de un segmento miocárdico durante un determinado periodo de tiempo, o dicho de otra manera, es una medición del cambio de deformación de un determinado segmento expresado en porcentaje. El strain rate (SR) es la velocidad a la que esta deformación ocurre y se expresa en s^{-1} .⁴⁴ Su fundamento se encuentra en la fórmula de Lagrange mostrada en la figura.⁴⁵

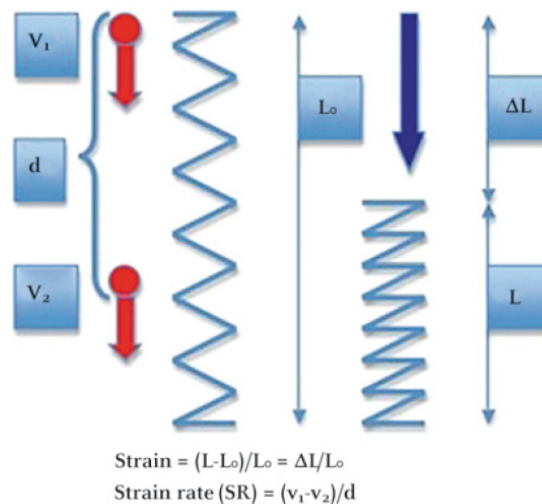


Figura 14. Propiedades de deformación elástica, modificado referencia⁴⁵.

Mecánica miocárdica: La disposición de las fibras miocárdicas a nivel ventricular es compleja y ello deriva en una deformación miocárdica igualmente compleja. El miocardio ventricular está formado por un continuo de miofibras ancladas en varias capas y en diferente disposición. Así, las fibras subendocárdicas son fundamentalmente paralelas al eje mayor cardíaco y representan la contracción longitudinal. Por el contrario,

las capas medias y epicárdicas son más paralelas al eje corto circunferencial del corazón.⁴⁴ Estos movimientos de contracción son analizados y permiten diferenciar varios tipos de strain:

- Radial: contracción en el eje corto perpendicular al eje mayor cardiaco en el plano paraesternal eje corto. Representa el engrosamiento y adelgazamiento miocárdico.
- Circunferencial: acortamiento del VI a lo largo del perímetro circular desde el plano paraesternal eje corto.
- Longitudinal: la contracción representa el movimiento desde el ápex hacia la base.

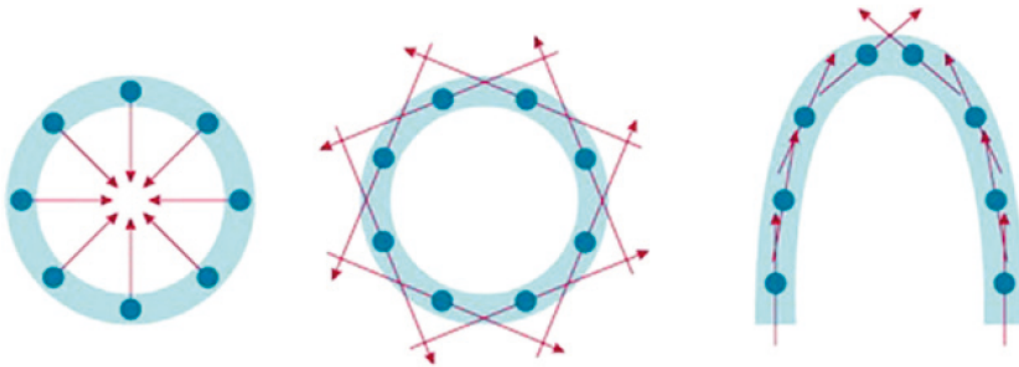


Figura 15. Diferentes tipos de movimiento de strain, modificado referencia ⁴⁵. En la izquierda se representa el strain radial, en la figura central el strain circunferencial y en la derecha el strain longitudinal.

- Torsión: se define como la diferencia neta entre la rotación basal y apical (calculado en dos planos paraesternal eje corto)

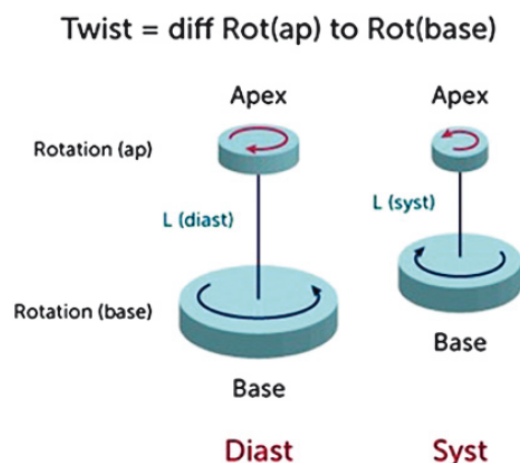


Figura 16. Rotación apical y basal de VI durante sístole, modificado referencia⁴⁵.

El alargamiento, engrosamiento o rotación horaria del tejido miocárdico se expresa con valores positivos mientras que el acortamiento, adelgazamiento o rotación antihoraria tiene valor negativo. Sin embargo, esto puede llevar a confusión en lo que respecta a valores negativos, por lo que las guías actuales recomiendan expresarlo en valores absolutos para facilitar su comprensión. De esta forma, un aumento en el strain longitudinal (un valor más negativo) significará una función ventricular conservada mientras que un deterioro en la misma se traducirá en una caída de strain (con un valor menos negativo).⁴⁶

Tipos de strain:

-Strain por doppler tisular: Existen varios métodos para el cálculo de strain y éste es uno de los dos principales. El DTI cuantifica las señales según la amplitud y velocidad de las mismas y permite un análisis cuantitativo del movimiento de las diferentes paredes cardiacas. A partir de la imagen 2D de DTI obtenida, ésta se puede procesar obteniendo parámetros como el strain y el SR. Inicialmente muy prometedor, este método presenta varias limitaciones, entre las que se encuentra la afectación de las velocidades tisulares

por el movimiento del corazón (y otras estructuras cercanas) o el elevado “ruido” que aparece frecuentemente en los resultados, especialmente a nivel apical. Sin embargo, la limitación fundamental es la dependencia del ángulo que limita la medición de varias variables de strain previamente descritas. Esto junto con la importante variabilidad intra e inter-observador ha limitado la aplicabilidad de la técnica y actualmente el strain DTI ha dado paso al strain bidimensional.⁴⁷

-Strain bidimensional (2D) o speckle tracking (STE): Gracias a algoritmos de procesamiento de imagen, el STE utiliza pequeñas “huellas” miocárdicas o “speckles” generadas por la interacción entre los ultrasonidos y la región miocárdica de interés. Estos “speckles” son seguidas a lo largo del ciclo cardíaco y permiten obtener información de la deformación miocárdica global y segmentaria.⁴⁸

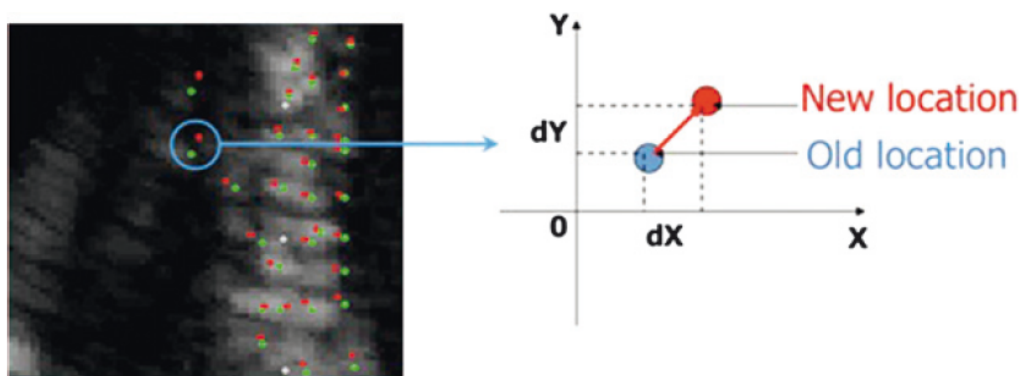


Figura 17. Desplazamiento de los “speckles” a lo largo del ciclo cardíaco (se muestra la localización inicial en verde y la final en rojo), modificado de referencia⁴⁵.

Esta técnica permite resolver algunas limitaciones del strain DTI: presenta una menor ángulo-dependencia (por lo que permite analizar los segmentos independientemente de su relación con el haz de ultrasonidos), no se ve alterada por movimientos cardíacos y

permite diferenciar entre la contracción activa y el desplazamiento pasivo durante la sístole. Además, se visualiza directamente el seguimiento de los “speckles” con lo que existe un control directo del procesado automático de la imagen. En el STE se pueden analizar todos los tipos de strain previamente descritos, si bien la mayor parte de estudios se centran en el strain longitudinal por ser la variable más reproducible y robusta.⁴⁸

A lo largo de una curva de strain se diferencian varios puntos:

- Peak systolic strain: pico de strain durante la sístole.
- End-systolic strain: valor de strain al final de la sístole que coincide con el cierre valvular aórtico.
- Peak strain: valor pico de strain durante el ciclo cardiaco completo (tanto sístole como diástole).
- Positive peak systolic strain: estiramiento en la sístole precoz o deformación si existe alteración segmentaria.

Las guías actuales recomiendan la determinación del end-systolic strain, sin embargo hay revisiones más recientes y muy relevantes que recomiendan la determinación del peak systolic strain, ya que ha sido el parámetro más utilizado en la literatura y el más analizado para determinar la variabilidad de la técnica.^{46,48}

Valores normales de strain: En un meta-ánálisis de 24 estudios publicado en 2015 con 2.597 sujetos sanos el strain longitudinal global del ventrículo izquierdo (GLSVI) se definió como normal entre 15,9% y 22,2%.⁴⁹ Sin embargo, las guías actuales de 2015, teniendo en cuenta la heterogeneidad existente entre todos los estudios recomiendan de forma práctica un valor pico de 20% como referencia en individuos sanos.⁴⁸⁻⁵⁰

El principal parámetro estudiado en el VD es el strain longitudinal de la pared libre del VD (SL pared libre VD). Sin embargo, la evidencia respecto a la normalidad de sus valores es más limitada, con menor número de publicaciones en la literatura. Las guías reconocen esta limitación y publican con cautela un valor de $29\pm 4,5\%$, valor similar ($27\pm 2\%$) al encontrado en un meta-análisis publicado por el grupo de la Mayo Clinic en pacientes sin patología cardiopulmonar.^{50,51} En cualquier caso, las guías sugieren con la evidencia actual que un valor absoluto de SL pared libre VD menor de 20% es probablemente indicativo de anormalidad.

Limitaciones del strain: La principal limitación es la variabilidad de la técnica. Aunque la variabilidad es menor que la del strain DTI, ésta sigue siendo motivo de preocupación para su generalización. Una de las principales fuentes de variabilidad es aquella descrita entre el STE calculado por los diferentes proveedores (e incluso, por actualizaciones del propio software dentro de cada proveedor) con diferencias de hasta 3,7% en el GLSVI al utilizar diferentes proveedores.^{46,52-54} Cabe destacar sin embargo que en el meta-análisis previamente comentado (estudio con mayor tamaño muestral en STE publicado hasta la fecha) no se encontraron diferencias significativas en la variación de strain según el proveedor utilizado.⁴⁹ En cualquier caso, se aconseja que los estudios seriados de un mismo paciente con fines comparativos se realicen con el mismo proveedor.^{50,55} Las variabilidad entre proveedores se relaciona fundamentalmente con el post-procesado, y se espera que disminuya progresivamente con la colaboración de la industria y las Sociedades Internacionales hacia una mayor estandarización de la técnica.

Por otro lado, la variabilidad inter e intraobservador es razonable, con una reproducibilidad inter e intraobservador de 5,4 a 8,6% y de 4,9 a 7,3% respectivamente.⁵² Otras fuentes de variabilidad son la calidad de la imagen, la elección del pico de strain, la correcta selección de la región de interés o la necesidad de una corrección manual del tracking automático proporcionado por el software, limitaciones al menos en parte comunes a la mayoría de las técnicas de imagen.⁴⁸ Una reciente revisión sobre strain miocárdico (que incluye strain 2D y 3D así como medido por RM) enumera las diferentes fuentes de variación inter e intramodalidad que pueden alterar los resultados a la hora de analizar el strain miocárdico.⁵⁵

Table 2 Summary of sources of variations and intra- and inter-modality inconsistencies

Imaging modality related factors	Quality of the acquisition process
	Spatial and temporal resolution
	Segmentation misalignment between imaging modalities
Software-related factors	Spatial and temporal smoothing
	Size of the search region
	Favouring tracking in a certain myocardial layer
	Computation of Lagrangian or Eulerian strain
	Calculation of global strain values
Operator-related factors	Definition of end-diastole and end-systole
	Definition of regions of interest
	Experience and training

Tabla 6. Fuentes de variación entre las distintas modalidades de valoración de strain miocárdico (RM, STE 2D y 3D), modificado referencia⁵⁵.

Aplicabilidad en la práctica clínica del STE: Actualmente el strain longitudinal es una herramienta utilizada de rutina en los laboratorios de imagen. Ha demostrado su utilidad en numerosas patologías como la estenosis aórtica, la miocardiopatía hipertrófica, la

amiloidosis, o la cardiotoxicidad.^{40,44} Su utilidad en el campo del TC se resumirá a continuación.

En los últimos años se ha desarrollado el speckle tracking 3D. Este permite un análisis en las 3 dimensiones que teóricamente debe permitir un mejor análisis de la deformación miocárdica, que como se ha comentado previamente es compleja y se produce en distintos sentidos en un mismo momento del ciclo cardíaco. Pese a ser prometedor y con resultados positivos iniciales en algunos escenarios clínicos, a día de hoy no es una técnica ampliamente utilizada en la práctica clínica diaria y se reserva en muchas ocasiones al ámbito de la investigación.⁵⁶

1.5.2 El strain 2D en el trasplante cardiaco

En los últimos años se han publicado varios estudios sobre la evolución natural del STE a corto y largo plazo tras el TC.

-Ventrículo izquierdo: Existen varias publicaciones que describen los valores normales de los TC estables, si bien presentan la principal limitación de caracterizar a poblaciones heterogéneas tras el TC y en diferentes momentos de la evolución tras el mismo.

STE tras el TC en pacientes estables: El primer estudio en publicar los valores normales (excluidos RAC moderado o severo ($RAC \geq 2R$) y EVI significativa) de los pacientes TC describió unos valores de GLSVI al año del TC disminuidos respecto a controles sanos (13,4% vs 17,28%, $p < 0,001$). El estudio se realizó con ecocardiógrafos Sequoia C512, General Electric Vivid 7 y Phillips iE33 y tecnología VVI).⁵⁷ Por el contrario, el strain circunferencial global (GCS) mantuvo valores normales tras el TC. Se postuló que este

hallazgo posiblemente reflejara una afectación subendocárdica (que corresponde a las fibras longitudinales) más precoz en la mayoría de las patologías que actúan sobre el VI.⁴⁴

En dos estudios a largo plazo (entre 10-13 años tras el TC) realizados con la misma tecnología (GE Vivid 7), se encontraron valores similares de GLSVI ($13,9 \pm 4,2\%$ y $14 \pm 4\%$) a los previamente comentados, y también permanecían disminuidos respecto a los controles empleados en estos dos estudios.^{58,59} Estos hallazgos se mantuvieron tras excluir pacientes con EVI. Además, en uno de ellos se realizó un nuevo estudio 3 años después del estudio inicial objetivándose estabilidad en los valores de GLSVI ($14 \pm 4\%$ inicial vs $14,4 \pm 2,8\%$ a los 3 años, $p=ns$).⁵⁹ Por el contrario, la FEVI era normal en pacientes TC “sanos” como se aprecia en la siguiente figura.

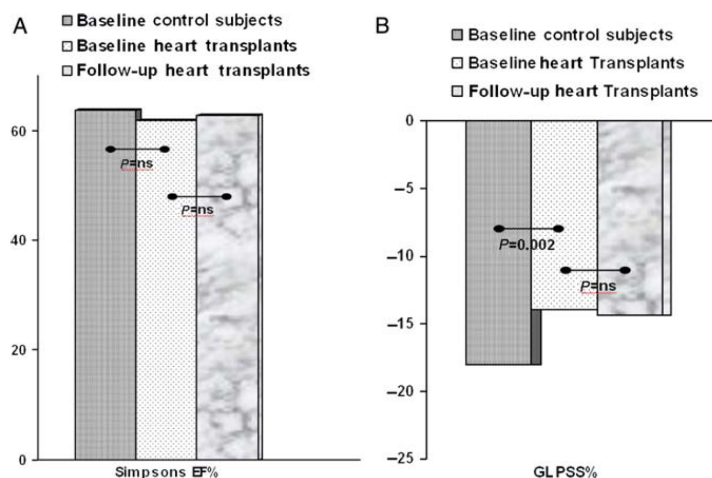


Figura 18. Se muestra la FEVI (A) y el GLSVI (B) comparado con controles y la estabilidad de los parámetros de función longitudinal izquierda en el seguimiento, modificado referencia⁵⁹.

Con todo ello, se podía establecer que los valores en los TC “sanos” estaban reducidos y se mantenían estables en el tiempo. Además, estos hallazgos permitían postular la

necesidad de realizar un ETT de referencia tras el TC con el que comparar sucesivos estudios y detectar precozmente potenciales complicaciones relacionadas con el TC.

Sin embargo, estudios mas recientes y con tecnología más novedosa (ecógrafos GE y Phillips fundamentalmente), publican valores más elevados respecto a los estudios iniciales (entre $17 \pm 3,3\%$ y $16,5 \pm 3,3\%$) al año tras el TC en pacientes sin RA.⁶⁰⁻⁶² Estos estudios junto con otros que se comentarán a continuación hacen pensar que el GLSVI no está tan marcadamente afectado de forma crónica tras el TC como inicialmente se pensaba.

Evolución de STE precozmente tras el TC: también se ha estudiado la evolución precoz tras el TC después de las agresiones sufridas inicialmente, como el tiempo de isquemia del injerto o el acto quirúrgico. El grupo danés liderado por Clemmensen publica la mejoría precoz y progresiva de los valores de strain a lo largo del primer año postTC en pacientes sin rechazo.⁶³ Los pacientes sin rechazo mejoraron un 2,9% los valores de strain a lo largo del primer año, hallazgo que no se objetivó en pacientes con RA. Además, la diferencia absoluta entre los 2 grupos al año fue de 2,4% (14,4% en el grupo con episodios de $RA \geq 2R$ vs 16,8% en pacientes sin RA, $P < 0,01$).

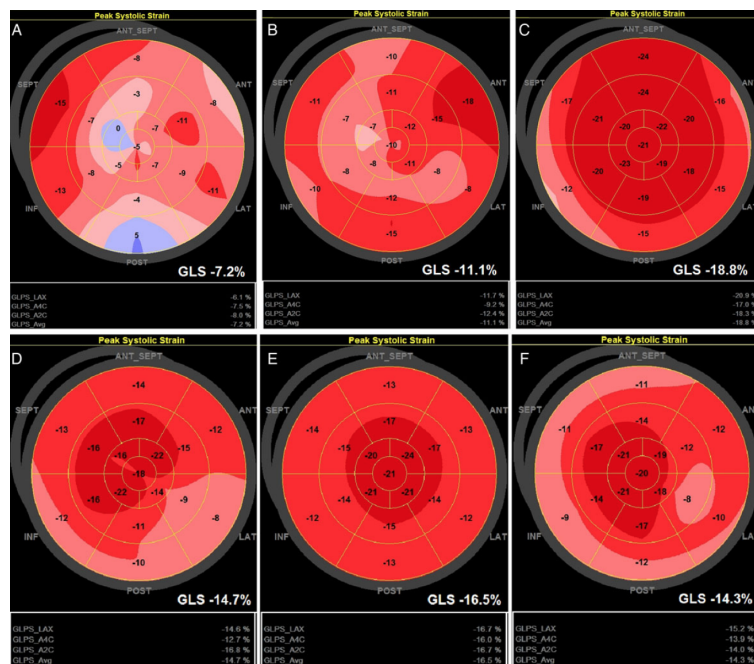


Figura 19. Ojo de buey de la evolución del GLSVI en el Ecocardiograma basal (izquierda), al mes (centro) y al año (derecha) tras el TC en un paciente sin $RAC \geq 2R$ (arriba) vs un paciente con varios episodios de $RAC \geq 2R$ en el seguimiento, modificado referencia⁶³.

Nuestro grupo publicó recientemente una cohorte de 31 pacientes sin episodios de RAC que fueron seguidos durante los dos primeros años tras el TC (Ecógrafo Phillips iE33).⁴ Se analizaron parámetros clásicos y de deformación miocárdica tanto de VI (tabla 7) como de VD. Durante el seguimiento se objetivó una mejoría significativa del GLSVI llegando incluso a la normalización del mismo respecto a los controles tras 2 años de TC ($20 \pm 3,7\%$ vs $20,6 \pm 2,8\%$, $p 0,06$). En cambio, la FEVI se mantuvo normal comparada con el grupo control desde las fases más precoces tras el TC.

Evolution of Left Ventricular Function Parameters after HT

	Controls	Basal (14 days)	3 Months	6 Months	1 Year	2 Years	P of the Trend
IVS	9.3 ± 1.9	12.7 ± 2.3*	11.6 ± 1.5*	11.3 ± 1.3*	11.0 ± 1.0**	11.0 ± 1.0*	0.016
LVEF	62.4 ± 5.4	64.1 ± 8.0	64.5 ± 9.5	64.8 ± 8.4	63.3 ± 8.0	63.0 ± 6.4	0.94
LV Tei Index	0.54 ± 0.1	0.75 ± 0.3**	0.56 ± 0.2	0.51 ± 0.2	0.54 ± 0.2	0.57 ± 0.1	0.02
LV GLS	-20.70 ± 2.8	-17.7 ± 3.0**	-17.7 ± 3.6**	-18.2 ± 3.3**	-17.5 ± 2.1*	-20.0 ± 3.7	0.20

IVS = interventricular septum thickness; LVEF = left ventricular ejection fraction; LV GLS = left ventricular global longitudinal strain.

*P < 0.01.

**P < 0.05.

Tabla 7. Evolución de los parámetros de función ventricular izquierda tras el TC.

Modificado referencia⁴. IVS: grosor del septo interventricular. LVEF: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. LV TEI Index: índice de TEI del ventrículo izquierdo. LVGLS: strain longitudinal global del ventrículo izquierdo.

Por el contrario, existe un estudio cuyo objetivo principal fue analizar la relación del GLSVI (ecógrafo Siemens, tecnología VVI) y el RA (se comentará más adelante) que no objetivó diferencia ni mejoría en el GLSVI durante el primer año tras el TC.⁶⁴

Impacto pronóstico del STE en pacientes TC: la importancia pronóstica tanto en eventos clínicos (EVI, rechazo, insuficiencia cardíaca) como en mortalidad del GLSVI a medio y largo plazo ha sido descrita en numerosas publicaciones.^{60,65,66} De hecho, en una cohorte de 167 pacientes TC (de los cuales fallecieron 15), un GLSVI < 9% medido entre 1-3 semanas postTC predijo mortalidad a un año mejor que una FEVI < 42%.⁶⁵

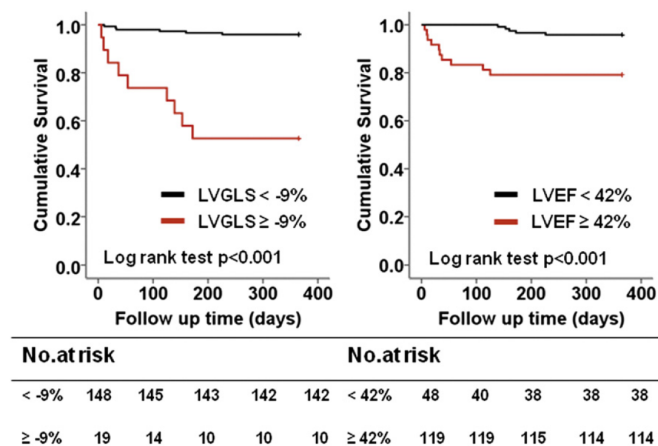


Figura 20. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de 167 pacientes TC. Pacientes con GLS VI <9% y FEVI <42% presentaron mayor mortalidad al año del TC. Modificado referencia ⁶⁵

-Ventrículo derecho: Existe mucha menos literatura publicada sobre el strain del VD de forma general y tras el TC en particular. Inicialmente se empleó el strain DTI y demostró la disminución del strain y el SR a todos los niveles en el grupo de TC respecto a los controles en una serie de pacientes TC sin datos de rechazo. Además, objetivaron una mejoría progresiva del SR (no del strain) tras el TC.⁶⁷

Más recientemente, aparecen las primeras publicaciones de la evolución del strain de VD por STE. En 2016 Romano et al. publican (Ecógrafo Vivid 7 y 9, GE) una serie de 21 pacientes a los 41 ± 61 meses postTC sin RA >1R ni EVI significativa en el momento de la inclusión.⁶⁸ Objetivaron que en ausencia de RA el strain longitudinal global del ventrículo derecho (GLSVD) y el SL pared libre VD estaban disminuidos significativamente respecto a controles ($17,2 \pm 4,1\%$ vs $25,5 \pm 3,2\%$ y $21,5 \pm 4,4\%$ vs $29,5 \pm 4,8\%$ respectivamente, ambos $p < 0,01$). Además, los valores de GLSVD se

correlacionan con el número previo de RA>1R, hallazgo que no se observó en el SL pared libre VD.

Una publicación todavía más reciente que utiliza ecógrafo Phillips (QLab 10,1) analiza retrospectivamente a 124 pacientes estables sin rechazo en el momento de la inclusión, algunos de ellos de larga evolución tras el TC (se describen TC >10 años).⁶¹ Para el VD, se compararon los resultados de los pacientes TC con los valores de normalidad definidos en las guías de ecocardiografía actuales. El GLSVD en este estudio fue $15,3 \pm 4,1\%$ y el SL pared libre VD $16,9 \pm 4,2\%$, valores significativamente menores que los valores de referencia en las guías de ecocardiografía ($29 \pm 4,5\%$ en el valor de referencia). Cabe destacar también que fueron valores menores también que los descritos por el grupo de Romano et al.^{61,68}

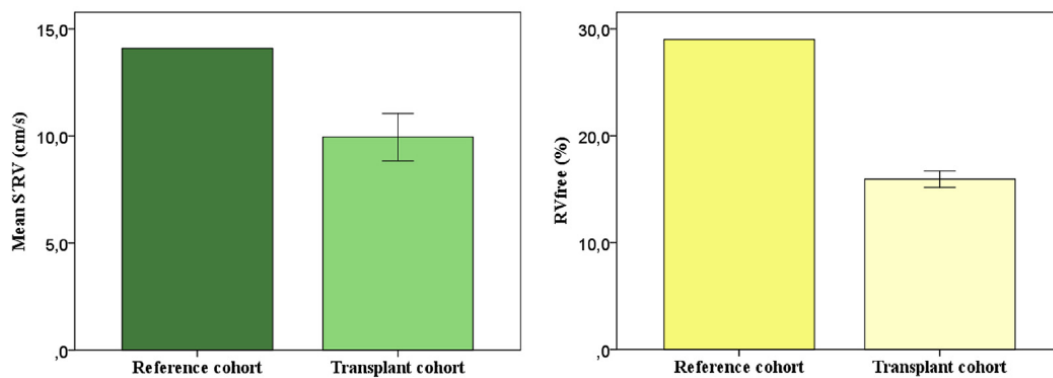


Figura 21. Valores de GLSVD (izquierda) y strain pared libre VD (derecha) en pacientes TC y su comparación con controles. Modificado referencia ⁶¹.

A corto plazo tras el TC, existe también escasa literatura sobre el strain del VD. En 2017 se publica un estudio retrospectivo de una cohorte de 96 pacientes al año tras el TC (Ecógrafo Vivid 7 o Vivid 9, GE, tecnología ECHOPAC).⁶⁰ La presencia de RMA o EVI

moderada-severa fueron los principales criterios de exclusión. El SL pared libre VD fue $16,4 \pm 4,5\%$. Además estudiaron la implicación pronóstica en cuanto a eventos adversos (definido como muerte, rechazo tratado o EVI moderada-severa) de las variables ecocardiográficas analizadas en el estudio tras un seguimiento medio de 4,5 años. El SL pared libre VD fue significativamente menor en pacientes con eventos adversos. (SLpared libre VD $17,2 \pm 4,6\%$ en pacientes sin eventos vs $14,6 \pm 3,8\%$ en pacientes con eventos)

En el estudio previamente comentado de nuestro grupo se describió por primera vez la evolución de la función de VD medida por STE precozmente tras el TC en pacientes estables sin RA. Se objetivó la disminución inicial de los valores de strain y la mejoría progresiva hasta su normalización de GLSVD y SL pared libre VD al año del TC respecto al grupo control ($17,4 \pm 3,5\%$ y $18,1 \pm 4,4\%$ basal y $21,9 \pm 4,7\%$ y $25,3 \pm 7,6\%$ al año del TC respectivamente) como se aprecia en la siguiente figura y la siguiente tabla.⁴

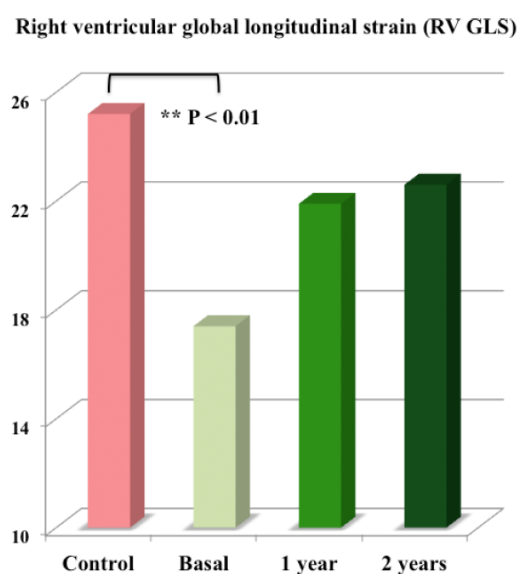


Figura 22. Evolución de la función ventricular derecha medida por STE tras el TC, modificado referencia⁴

Evolution of Right Ventricular Parameters 2 Years after HT

	Controls	Basal (14 days)	3 Months	6 Months	1 Year	2 Years	ANOVA of the Trend
TAPSE (mm)	23.1 ± 4.3	11.9 ± 2.9*	14.5 ± 3.2*	16.1 ± 3.3*	16.6 ± 4.0*	19.0 ± 3.6*	<0.001
RV diastolic area	17.7 ± 3.6	19.6 ± 6.1	17.4 ± 5.6	18.5 ± 4.6	18.3 ± 4.0	18.0 ± 4.8	0.71
RV systolic area	8.7 ± 2.4	10.3 ± 3.8	9.5 ± 3.6	9.9 ± 3.0	11.0 ± 3.3**	10.1 ± 3.4	0.57
RV FAC	51.2 ± 7.4	45.4 ± 9.8**	45.4 ± 8.6**	44.8 ± 10.0**	44.4 ± 8.9**	45.6 ± 8.4**	0.99
RV GLS	-25.2 ± 4.1	-17.4 ± 3.5*	-18.9 ± 4.3*	-19.8 ± 4.2*	-21.9 ± 4.7	-22.6 ± 3.3	0.001
Free wall RVLS	-29.4 ± 3.6	-18.1 ± 4.4*	-22.3 ± 3.4*	-23.4 ± 5.4*	-25.3 ± 7.6	-26.9 ± 5.4	0.001
Septal RVLS	-19.0 ± 3.0	-16.1 ± 4.5**	-15.6 ± 3.9*	-16.4 ± 4.0**	-8.4 ± 5.5	-17.9 ± 3.3	0.15
RV TEI index	0.5 ± 0.1	0.80 ± 0.2*	0.63 ± 0.2	0.63 ± 0.2	0.69 ± 0.2**	0.76 ± 0.3**	0.25
S' TDI (cm/sec)	12.3 ± 1.5	9.6 ± 2.1*	10.7 ± 2.7*	10.7 ± 1.7*	11.1 ± 3.1	12.3 ± 3.7	0.02

Tabla 8. Evolución de los parámetros ecocardiográficos de función ventricular derecha durante los dos primeros años tras el TC en pacientes estables. RV GLS: strain longitudinal global del VD; Free-wall RVLS: strain longitudinal de la pared libre VD; Septal RVLS: strain pared septal del VD.

Un reciente artículo arroja resultados similares a lo previamente descrito en cuanto a la mejoría progresiva de strain.⁶⁹ Analizan 220 pares de BEM y ETT durante el primer año del TC de 45 pacientes. (Ecógrafo Vivid 9, GE, tecnología ECHOPAC). Nuevamente describen la mejoría del GLSVI, GLSVD y SL pared libre VD progresivamente durante el primer año tras el TC (tabla 9). Este hallazgo no se encontró en la medición del strain radial o circunferencial.

	Baseline	2 weeks	1 month	2 months	3 months	6 months	9 months	12 months	P
GLS (%)	12.8±3.0	12.8±2.1	14.6±2.2	14.9±2.0	16.1±2.5	16.1±1.8	17.2±2.8	17.8±1.8	<0.001
4CH LS (%)	12.9±2.9	12.7±2.6	14.1±3.0	14.1±2.6	15.2±3.1	15.3±2.1	16.8±2.9	17.8±2.8	<0.001
2CH LS (%)	12.5±3.3	13.2±2.7	14.0±2.3	15.1±2.5	15.7±2.8	16.4±2.2	17.4±3.3	18.6±2.6	<0.001
3CH LS (%)	13.4±3.5	13.1±2.7	15.3±3.1	15.4±3.0	17.1±3.0	16.7±2.2	17.4±3.2	16.8±1.7	<0.001
Systolic SR (s ⁻¹)	0.9±0.2	0.9±0.1	0.9±0.2	0.9±0.1	1.0±0.2	0.9±0.2	1.0±0.2	1.1±0.2	0.11
Diastolic SR (s ⁻¹)	1.2±0.3	1.2±0.4	1.2±0.3	1.3±0.4	1.3±0.3	1.4±0.4	1.5±0.4	1.5±0.4	0.076
RV FW (%)	17.3±4.1	18.2±3.8	19.4±3.9	19.9±3.9	21.2±4.6	21.8±3.4	24.3±5.8	23.7±3.8	<0.001
RV LS (%)	14.3±3.7	15.1±2.5	17.2±3.1	16.4±2.5	17.2±3.6	17.8±3.6	19.0±3.5	19.5±3.4	<0.001
SD-TPS (ms)	54.2±19.6	54.9±22.1	51.7±17.6	54.1±21.8	50.7±23.1	43.7±15.2	45.2±22.9	41.0±17.9	0.173
RS (%)	30.5±14.2	31.3±11.3	31.1±12.3	34.9±10.2	33.0±12.5	35.7±10.2	36.2±9.7	33.0±7.1	0.477
CS (%)	12.6±4.5	12.8±3.3	14.3±4.6	14.0±5.2	14.1±4.7	14.4±4.9	16.6±3.7	15.6±4.2	0.076

Tabla 9. Evolución de los parámetros de strain a lo largo del primer año tras el TC en toda la cohorte global de Ecocardiogramas realizados. GLS: Strain longitudinal global de VI; 4CH LS, strain longitudinal apical 4 cámaras; 2CH LS: strain longitudinal apical 2 cámaras; 3CH LS: strain longitudinal apical 3 cámaras; SR: strain rate; RV FW; SL pared libre VD; RV LS: strain longitudinal de VD; SD-TPS: desviación estándar al pico de strain, RS: strain radial; CS: strain circunferencial.

1.5.3 El strain 2D en el rechazo agudo

El uso del strain en el RA tras el TC comenzó con el método DTI y los resultados fueron alentadores.^{70,71} Con el STE, las diferentes publicaciones confirman en su mayoría su utilidad en el seguimiento no invasivo de esta complicación. Los principales estudios se muestran en la siguiente tabla, extraída de una reciente revisión.⁴¹ Como se puede observar, los estudios han utilizado diversos puntos de corte y diferentes parámetros de strain, aspecto que debe ser tenido en cuenta a la hora de interpretar los resultados y plantear la generalización de la técnica en el seguimiento de esta complicación.

Deformation imaging methods	Investigators	Evaluated parameters	EMB AR grade	No AR vs AR (p-value)	Changes (cut-off)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
TDI-derived strain and strain rate	Kato et al ⁶³	LV systolic peak GLS	≥ 1B ^a	< 0.001	-27.4%	82	82	36	97
	Marciniak et al ⁶²	LV early diastolic peak LSr		< 0.001	-2.8/s	76	75	21	96
		LV (SA) systolic peak RS	≥ 1B	< 0.05	≤ 30%	85	90	80	93
		LV (SA) systolic peak RSr		< 0.001	≤ 3.0/s	80	86	72	90
		LV (LW-4CV) systolic peak LS		< 0.05	—	—	—	—	—
2D speckle-tracking	Sato et al ⁶⁴	LV (LW-4CV) systolic peak LSr		< 0.05	—	—	—	—	—
		% of LV torsion	≥ 2R	< 0.001	25% decrease	74	95	60	97
	Sera et al ⁶⁵	LV systolic peak GLS	≥ 1B ^a	< 0.05	< -14.8%	64	63	24	90
		LV systolic peak GRS		> 0.05	—	—	—	—	—
	Mingo-Santos et al ⁶⁶	LV systolic peak GCS		> 0.05	—	—	—	—	—
		LV systolic peak GLS	≥ 2R	< 0.001	< -15.5%	86	81	25	99
		RV free wall peak LS		< 0.001	< -17%	86	91	43	99
		LV and RV systolic LS		< 0.001	< -17%; -15.5%	100	77	26	100
		LV systolic peak GRS and GCS		> 0.05	—	—	—	—	—
	Clemmensen et al ⁷²	LV systolic peak GLS	≥ 2R	< 0.001	—	—	—	—	—
	Sehgal et al ⁶⁷	LV systolic peak LS	≥ 2R	0.05	—	—	—	—	—
		LV systolic peak RS		< 0.05	—	—	—	—	—
		LV systolic peak CS and CSr		< 0.01	—	—	—	—	—
	Ambardekar et al ⁷¹ (Velocity Vector Imaging software)	LV systolic peak GLS and GLSr	≤ 2R ^b	> 0.05	—	—	—	—	—
		LV systolic CS and CSr		> 0.05	—	—	—	—	—
		LV diastolic LSr and CSr		> 0.05	—	—	—	—	—
3D speckle-tracking	Ruiz Ortiz et al ⁷⁰	LV systolic average RS	2R	0.001	—	100	48	6	100
	Du et al ⁷³	LV systolic peak GLS	≥ 1B ^c	< 0.05	< 25%	87.5	54	—	—
		LV systolic peak RS and CS		> 0.05	< -9.6%	—	—	—	—

Tabla 10. Valor diagnóstico de los parámetros de strain en el RA tras el TC, modificado referencia ⁴¹.

Una de las primeras publicaciones emplea la torsión de VI como herramienta para diagnosticar RA utilizando un ecógrafo Vivid 7 (GE).⁷² Se incluyeron 301 pares de BEM y Ecocardiogramas y se comparó un grupo considerado como RA⁺ (RA ≥ 2 de la clasificación antigua, el grado 2 antiguo es actualmente considerado RA leve) con otro grupo RA⁻ (RA 0, Ia y Ib de la clasificación antigua). La torsión estaba reducida en los

pacientes con RA⁺ y la reducción del 25% en la torsión del VI respecto al basal de cada paciente sin rechazo predijo la presencia de RA con una precisión del 92,9%.

Un grupo español publicó en el 2014 la utilidad del strain radial en el RA medido con un ecógrafo Phillips (versión QLab 7.0).⁶² Se incluyeron 78 estudios de pacientes con TC reciente (media tras TC: 4 ± 3 meses) con el objetivo de analizar el impacto del RA en el STE (se calculó strain radial, circunferencial y longitudinal). 5 estudios tenían RAC=2R de la clasificación actual. Encontraron que solamente el strain radial se asoció de forma significativa a la presencia de RAC=2R tras realizar un análisis multivariante (OR 0.93, 95% IC 0.86–0.99, $P = 0,04$) con un área bajo la curva (ABC) de 0,80. Además, un valor de strain radial $<25\%$ presentó un 100% de Sens y de VPN para la presencia de RAC.

Un reciente estudio de la Mayo Clinic revisó de forma retrospectiva pacientes TC con BEM correspondientes a $RAC \geq 2R$ y FEVI conservada (análisis con ecógrafos GE Vivid 9, tecnología VVI).⁷³ Se descartaron pacientes con EVI o valvulopatías significativas y la media de tiempo tras el TC de los episodios de rechazo fue de un año. El Ecocardiograma debía haberse realizado en el mes anterior a la BEM. Se analizaron el strain y SR longitudinal, circunferencial, radial y el SR diastólico precoz longitudinal. Se incluyeron 65 pacientes TC (25 con RA y 40 controles). Únicamente objetivaron diferencias significativas entre ambos grupos en el strain, SR circunferencial y SR diastólico precoz longitudinal. ($15,74 \pm 3,4\%$ vs $19,9 \pm 4,25\%$ $p < 0,001$, $1,09 \pm 0,3 s^{-1}$ vs $1,28 \pm 0,3 s^{-1}$ y $1,04 \pm 0,28 s^{-1}$ vs $0,80 \pm 0,21 s^{-1}$ respectivamente) y no en el GLSVI. Con un ABC de 0,77 encontraron una Sens del 81,8% y una Esp de 64,8% respectivamente para un punto de corte de strain circunferencial de 17,6%.

El resto de las publicaciones hasta la fecha se centran fundamentalmente en la utilidad del strain longitudinal en el RA y un reciente metanálisis apoya la utilidad de este parámetro en el manejo no invasivo del RAC.⁷⁴ Una de las primeras, publicada en 2014, analizó 160 pares de BEM-ETT, 25 de las cuales presentaron $RAC \geq IB$ (clasificación antigua, actualmente considerado leve) que se consideró necesario para precisar tratamiento.⁷⁵ Se emplearon ecógrafos Sonos 5500 y 7500 de Phillips y se analizaron todos los tipos de strain. En este caso, tras realizar en análisis multivariante solo el GLSVI se asoció con RAC de forma significativa. El ABC obtenida fue de 0,66 y se obtuvo un punto de corte de 14,8%, con una precisión diagnóstica de 63,5%. Un valor por debajo de 14,8% se relacionó con una Secs y una Esp de 64% y 63% respectivamente para $RA \geq IB$.

El grupo de Clemmensen, muy activo en este campo ha publicado varios artículos utilizando el STE en el RAC. Uno de ellos con 36 pacientes (Ecógrafo Vivid 9, GE) analizó el strain durante el primer año y su modificación con el RAC.⁶³ Como previamente comentado, encontraron una mejoría del GLSVI en los primeros meses tras TC que se vio comprometida en aquellos que sí presentaron RAC. En otro estudio incluyó a 178 pacientes TC (excluido el primer año postTC a diferencia del artículo anterior) y objetivó que el GLSVI se afecta no solo por la severidad del rechazo si no también por la presencia de rechazos leves repetidos.⁷⁶ Se dividió la cohorte en 3 grupos según su perfil de RA en el seguimiento; grupo 1 $<50\%$ BEM con 1R y ausencia de $RA \geq 2R$, grupo 2 $>50\%$ de BEM con 1R o una BEM con 2R y grupo 3 con $RA \geq 2R$ en más del 50% de BEM. El GLSVI estaba asociado a RA, de forma más pronunciada a mayor severidad del RA (grupo 1 GLSVI $16.8 \pm 2.4\%$; grupo 2 GLSVI $15.9 \pm 3.3\%$; y grupo 3 GLSVI $14.5 \pm 2.9\%$, $p < 0,01$), hallazgos que se mantenía tras excluir RAC con disfunción

ventricular (FEVI <50%) o presencia de EVI. En el análisis de las curvas ROC para diferenciar entre el grupo 3 y los grupos 1 y 2 se encontró un ABC de 0,70, con un punto de corte de GLSVI de 14,5% que ofrecía una Sens del 55% y una Esp del 85% para predecir RAC.

Un estudio italiano algo más reciente, incide en este concepto de afectación de la función cardíaca (medida por GLSVI) tras RA repetidos (más de 3 episodios de $RAC \geq 2R$), objetivando una disminución de los valores de GLSVI en este grupo ($-11,9 \pm 1,06\%$ vs $-16,8 \pm 3,9\%$ en pacientes sin rechazos).⁶⁸

Poco después publica Clemmensen un interesante artículo en el que incluye retrospectivamente 64 pacientes TC (excluidos únicamente el primer mes) con 509 pares de BEM-ETT (Ecógrafo Vivid 9, GE) y analiza la evolución del strain tanto longitudinal como transversalmente.⁷⁷ Por un lado, realizan un estudio transversal para analizar la función del injerto medido por GLSVI durante un periodo de RAC y objetivan una disminución significativa del GLSVI durante un $RAC=2R$ respecto a pacientes sin RAC (15,5% vs 13,8%, $p<0,01$), incluso tras excluir a pacientes con FEVI <50%, EVI significativa y RAC tardío (2 años tras TC).

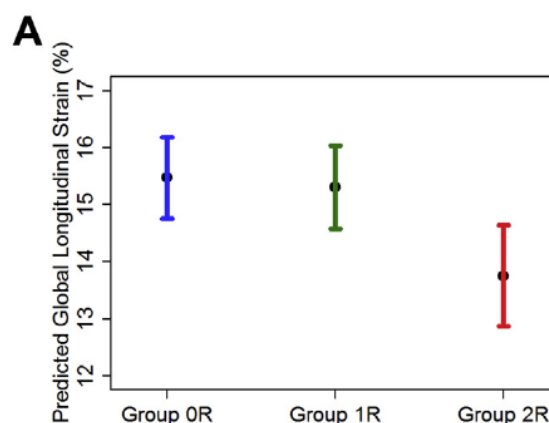


Figura 23. Disminución significativa de GLSVI durante los episodios de RA, modificado referencia⁷⁷.

Además, observan de forma longitudinal la mejoría del GLSVI tras la resolución de un episodio de RA tratado, hallazgo también descrito en un reciente estudio previamente comentado.⁶⁹ Tras realizar una curva ROC con el GLSVI para RAC=2R describen un ABC de 0,7 con una Sens de 55,6% y una Esp del 75% para un punto de corte de GLSVI de 13,5% (no dan información del valor predictivo negativo ni positivo).⁷⁷ Estos autores recomiendan el tratamiento activo de RA subclínicos con disminución de GLSVI y en cambio, únicamente el ajuste del tratamiento oral y realización de BEM más cercana en los RA subclínicos sin reducción de GLSVI.

Existe un estudio que arroja resultados contrarios a los previamente comentados.⁶⁴ Se trata de un estudio retrospectivo de 30 pacientes con RAC (incluyen tanto RA leve como RA moderado, 1R y 2R de la clasificación actual) durante el primer año postTC que se comparan con 14 pacientes TC sin RA ni otras complicaciones. Se utiliza tecnología VVI (Siemens Medical System). No se objetivan diferencias significativas en ningún parámetro de strain a lo largo del episodio de rechazo (previo al mismo, durante y tras su resolución).

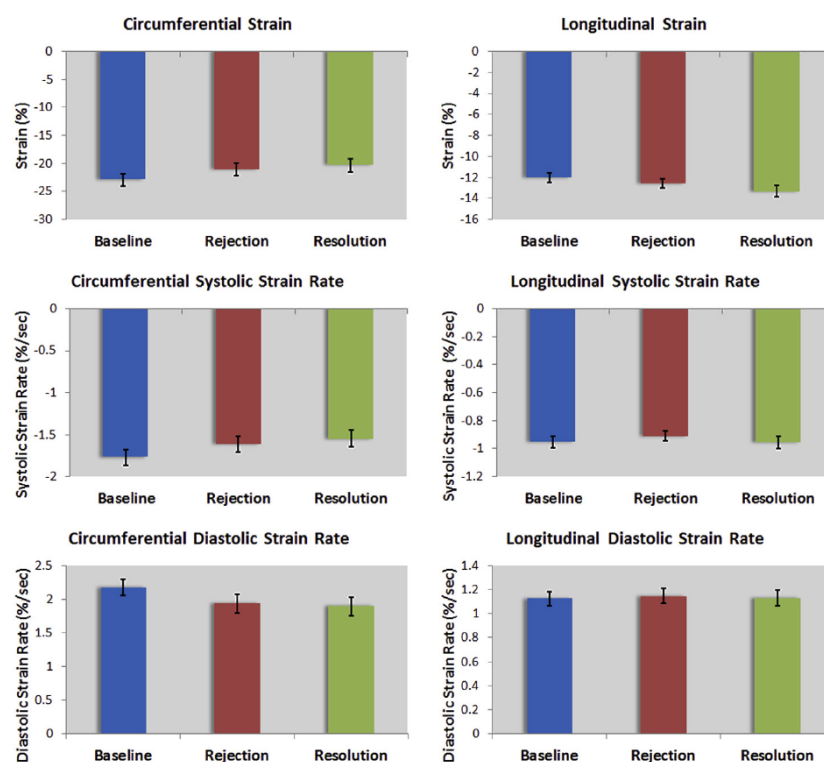


Figura 24. Evolución de parámetros de strain y strain rate previo, durante y tras la resolución de un episodio de RA. Modificado referencia ⁶⁴.

Tampoco se objetiva mejoría del strain a lo largo del primer año en pacientes sin RA (como se había descrito en otros estudios) ni diferencias en los valores de strain entre las dos cohortes en el ecocardiograma basal, a los 6 meses y al año postTC (tabla 11).

Variable	Baseline after transplantation	6 mo after transplantation	12 mo after transplantation*
Global circumferential strain (%)	-22.8 ± 3.1	-21.9 ± 4.2	-21.0 ± 3.7
Circumferential systolic strain rate (%/sec)	-1.8 ± 0.2	-1.7 ± 0.4	-1.8 ± 0.4
Circumferential diastolic strain rate (%/sec)	2.3 ± 0.5	2.1 ± 0.6	2.2 ± 0.7
Global longitudinal strain (%)	-13.1 ± 1.5	-14.3 ± 1.4	-13.7 ± 2.4
Longitudinal systolic strain rate (%/sec)	-1.1 ± 0.2	-1.1 ± 0.2	-1.2 ± 0.3
Longitudinal diastolic strain rate (%/sec)	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.3	1.4 ± 0.4

Tabla 11. Evolución de los parámetros de strain en el ecocardiograma basal, a los 6 meses y al año tras el TC, modificado referencia⁶⁴.

Una de las principales publicaciones en lo referente al STE en el RAC tras el TC fue realizada en nuestro centro y sus prometedores resultados han llevado a la validación de los mismos de forma multicéntrica que dan lugar a la presente tesis.^{2,3} Realizamos un estudio prospectivo, unicéntrico de 34 pacientes durante el primer año postTC. Se incluyeron 235 pares de BEM-ETT y se utilizó un Ecógrafo Phillips iE33, QLab 7.0. Las BEM se graduaron con el sistema actual de severidad de RAC y se incluyeron como grupo con rechazo aquellos con $RAC \geq 2R$. Se analizaron parámetros clásicos y parámetros de deformación miocárdica para valorar la utilidad del Ecocardiograma en el RAC tras el TC.

Como se muestra en la tabla 12, en el análisis univariante algunos parámetros clásicos se asociaron a rechazo así como todas las variables longitudinales de strain, tanto de VI como de VD.

Echocardiographic parameters	No ACR (n = 173)	ACR degree 1R (n = 50)	ACR degree $\geq 2R$ (n = 12)	P*	P†	P‡	Overall P value§
LV EF (%) (Simpson)	63.6 ± 8.10	63.4 ± 7.5	62.2 ± 9.6	1.00	1.00	1.00	.88
Septal thickness (mm)	11.3 ± 1.8	12.3 ± 2.2	12.6 ± 1.4	.01	.59	.02	.001
TAPSE (mm)	14.6 ± 3.9	13.9 ± 3.9	12.6 ± 3.5	.09	.83	1.00	.18
RV wall thickness (mm)	5.3 ± 1.1	5.6 ± 1.2	6.0 ± 1.7	.11	.84	.28	.13
E/A ratio	2.1 ± 0.7	2.0 ± 1.1	2.5 ± 0.8	.42	.35	1.00	.32
DT (msec)	150.8 ± 40.3	156.5 ± 42.7	126.9 ± 41.4	.16	.08	1.00	.09
IVRT (msec)	93.7 ± 17.6	83.1 ± 20.2	74.2 ± 12.9	.01	.38	.01	<.001
DTI lateral E (cm/sec)	13.0 ± 3.6	12.1 ± 3.3	9.9 ± 3.0	.01	.05	.41	.04
Lateral E/E' ratio	6.8 ± 2.8	7.1 ± 3.0	9.6 ± 3.6	.004	.02	1.00	.006
Systolic velocity tricuspid annulus (cm/sec)	10.4 ± 2.4	9.9 ± 2.2	9.2 ± 2.3	.30	1.00	.36	.11
LV radial strain (%)	22.5 ± 7.1	20.1 ± 8.0	18.0 ± 6.5	.56	1.00	.55	.20
LV circumferential strain (%) (absolute value)	19.1 ± 3.6	18.5 ± 3.3	17.3 ± 3.9	1.00	1.00	1.00	.51
LV longitudinal strain (%) (absolute value)	17.8 ± 3.4	15.1 ± 3.7	13.7 ± 2.7	<.001	.68	<.001	<.001
RV longitudinal strain (%) (absolute value)	19.9 ± 3.8	16.2 ± 3.7	15.2 ± 1.7	<.001	1.00	<.001	<.001
RV free wall longitudinal strain (%) (absolute value)	23.3 ± 5.2	16.9 ± 3.0	16.6 ± 3.6	<.001	1.00	<.001	<.001

Tabla 12. Parámetros ecocardiográficos clásicos y de STE y su relación con la presencia de RAC, modificado referencia³.

Sin embargo, en el análisis multivariante solo los parámetros de deformación miocárdica GLSVI y SL pared libre VD se asociaron a RAC que requirió tratamiento.

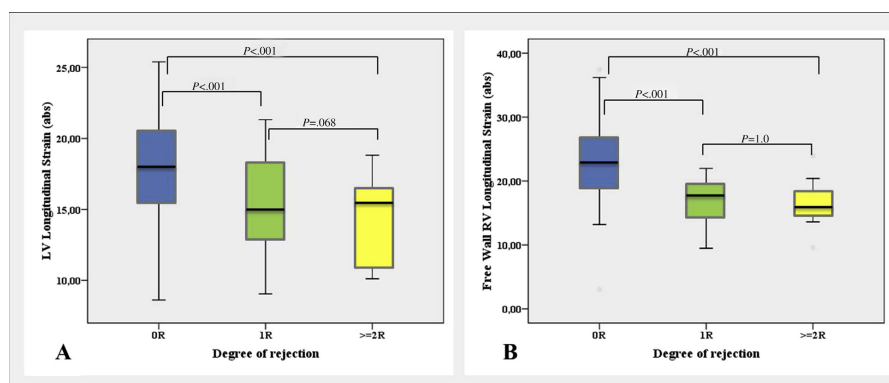


Figura 25. Gráfico que muestra a relación entre el grado de rechazo y los valores de GLS VI (A) y strain pared libre VD (B), modificado referencia³.

Se realizaron las curvas ROC para ambas variables con valores de ABC de 0,77 para GLSVI y 0,76 para SL pared libre VD. Se calcularon los mejores puntos de corte que fueron 17 % y 15,5% para SL pared libre VD y GLSVI respectivamente. Ambos parámetros presentaron con estos puntos de corte muy buena sensibilidad y un excelente VPN. Al crear una variable que juntara ambos puntos de corte, se consiguió un VPN del 100% para excluir RAC que requiere tratamiento.

Variable	Sensitivity	Specificity	NPV	PPV	Accuracy
RV free wall RV longitudinal strain < 17%	85.7%	91.1%	98.8%	42.9%	90.7%
LV longitudinal strain < 15.5%	85.7%	81.4%	98.8%	25.0%	81.7%
LV + RV	100%	77.0%	100%	25.9%	78.7%

Tabla 13. Puntos de corte relacionados con la presencia de RAC \geq 2R y la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo. Arriba: strain longitudinal del la pared libre VD; medio: strain longitudinal global de VI; Abajo: variable conjunta strain longitudinal global de VI y de pared libre de VD.

Finalmente, cabe destacar un elegante aunque complejo estudio recientemente publicado que consta de dos fases. Una primera que analiza el papel de STE (Ecógrafo Siemens, tecnología VVI) en el RAC y una segunda fase en la que añaden la realización de resonancia magnética.⁷⁸ En la primera fase (2009-2016) analizan de forma retrospectiva la evolución del STE en 49 pacientes TC (excluido el primer mes, el EVI y el RMA) indicando como evento índice el primer evento de RAC independientemente del grado del mismo. 33 pacientes tuvieron algún grado de RA, siendo $RAC \geq 2R$ en 17 casos. Evidencian en este grupo la disminución de GLSVI y GCS tanto en los episodios 1R como de forma más marcada y consistente en los episodios de $RAC \geq 2R$ (GLSVI 14.0% [16.6%-12.4%] vs 17.9% [19.8%- 16.7%], p 0.04 y GCS 20.4% [28.0% -15.6%] vs 25.5% [30.9%-21.7%], p 0.02) con una mejoría posterior de ambos parámetros tras el tratamiento, aunque sin llegar a normalizar valores respecto al grupo que no sufre rechazos en el seguimiento (cuyos valores se mantienen estables). Similar al resto de estudios, calculan puntos de corte para ambas variables para RA 1R, RA 2R y todos los tipos de RA como se aprecia en la siguiente figura.

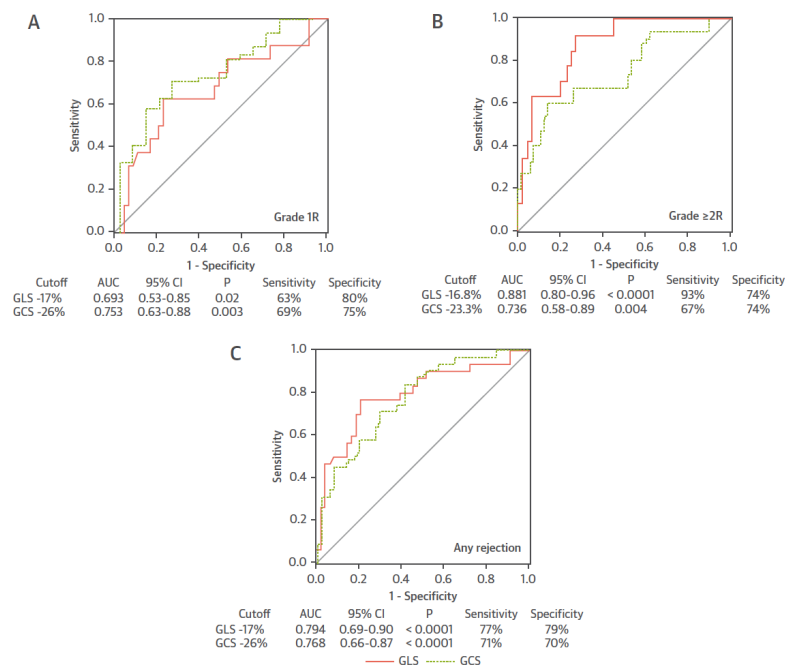


Figura 26. Área bajo la curva y puntos de corte para rechazos leves (A, arriba izquierda), rechazos moderados (B, arriba derecha) o cualquier tipo de rechazo (C, abajo). GLS: Strain longitudinal de ventrículo izquierdo. GCS: strain cinrcunferencial de ventrículo izquierdo.

En la segunda parte del estudio (se comentará más adelante la parte de RM) analizan los puntos de corte de la primera cohorte sobre un segundo grupo de 38 pacientes con evolución tras el TC más tardía y con la presencia de 10 RAC=1R y 6 episodios RAC=2R. Tras observar una caída en la especificidad y un aumento en la sensibilidad, describen nuevos puntos de corte menos negativos (GLSVI 16% y 14% y GCS 25% y 24% para RAC=1R y RAC=2R respectivamente) postulando que son tiempo-dependientes por la falta de recuperación completa de los valores de strain tras un rechazo. En el análisis multivariante únicamente el GLSVI se asoció de forma independiente a la presencia de RA=2R (no fue significativo ningún parámetro de STE para la presencia de 1R).

2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

Los parámetros de deformación miocárdica parecen ser de utilidad en el diagnóstico del rechazo agudo celular en estudios unicéntricos limitados por un pequeño tamaño muestral. En la mayoría de los mismos destaca particularmente su elevado valor predictivo negativo, que podría permitir la reducción de biopsias endomiocárdicas en estos pacientes. Del análisis de nuestra experiencia y la de otros centros en este campo se puede afirmar que los valores de strain longitudinal de ventrículo izquierdo y derecho están reducidos en pacientes con rechazo agudo significativo (formas moderadas y severas que requieren tratamiento inmunosupresor).

La crítica fundamental de estos estudios es la dificultad en la generalización de la técnica, debida fundamentalmente a la variabilidad de las mediciones entre distintos observadores y distintos centros así como con el uso de diferente tecnología. También se han señalado como fuentes de variabilidad las características de las poblaciones de receptores de trasplante cardiaco en las que se ha estudiado y las definiciones de rechazo empleadas. Sería de gran utilidad para la práctica clínica conocer si existen puntos de corte de aplicabilidad general para diagnóstico de rechazo agudo celular en el trasplante cardiaco. En particular, la identificación de valores de corte con un elevado valor predictivo negativo podría ser una herramienta útil y de uso generalizado para la exclusión del rechazo agudo celular moderado o severo tras el trasplante cardiaco. De este modo, una herramienta no invasiva podría suponer un ahorro de pruebas cruentas en el seguimiento de estos pacientes.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 Objetivo general: Partiendo de la experiencia previa publicada por nuestro grupo, nuestro objetivo fue evaluar la utilidad de los parámetros de deformación miocárdica medida mediante speckle-tracking en la exclusión del rechazo agudo celular moderado o severo, tanto en una cohorte de validación interna como en una posterior cohorte multicéntrica de receptores de trasplante cardíaco.

2.2.2 Objetivos concretos:

1. Realizar en una primera fase una validación prospectiva e interna de los hallazgos obtenidos en una cohorte de derivación del centro organizador del estudio.
2. Explorar el comportamiento de los parámetros ecocardiográficos durante los episodios de rechazo agudo celular moderado o severo en una cohorte multicéntrica de mayor tamaño, con especial énfasis en los parámetros de deformación miocárdica.
3. Evaluar si los puntos de corte de strain previamente publicados por nuestro grupo son de utilidad para excluir rechazo agudo celular moderado o severo en la cohorte multicéntrica.

4. Explorar el comportamiento de nuevos puntos de corte de strain en la cohorte multicéntrica con el fin de encontrar valores con mayor capacidad para la exclusión de rechazo agudo celular moderado o severo.

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 VALIDACIÓN INTERNA

Se incluyeron de forma consecutiva durante 18 meses pacientes TC que hubieran sobrevivido a la primera BEM y se aplicó el protocolo local de BEM del centro. Se realizaron estudios simultáneos (en el mismo día) de pares de BEM y ETT durante el primer año tras el TC y se compararon los resultados de ambas técnicas. Se realizaron estudios a los 15 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 6 meses y 12 meses después del TC. También se incluyeron las BEM de control tras un episodio de $RAC \geq 2R$. Se graduaron las BEM por los anatomopatólogos locales siguiendo las guías actuales de la ISHLT previamente comentadas.¹⁰ De forma similar al estudio original, los ecocardiografistas fueron ciegos a los resultados de las BEM.

Se analizaron parámetros ecocardiográficos clásicos y de deformación miocárdica utilizando el mismo protocolo ecocardiográfico de la cohorte de derivación así como el mismo software de análisis de STE (Phillips Medical Systems, software de postprocesado Qlab 7, TMQ Advanced). Se obtuvo el ABC y la Sens, Esp, VPN y valor predictivo positivo (VPP) para los puntos de corte originales en la nueva cohorte (cohorte 2: validación interna) y se compararon los resultados con la cohorte original de derivación (cohorte 1).

3.2 VALIDACIÓN EXTERNA: ESTUDIO MULTICÉNTRICO BEMECO

Se trata de un estudio multicéntrico prospectivo realizado gracias a la colaboración de 7 hospitales españoles: Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda (HUPH, organizador del estudio), Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, Hospital La Fe de Valencia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Hospital Clinic en Barcelona, Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba y Hospital Universitario Central de Asturias de Oviedo.

El estudio se financió gracias a una beca concedida a finales de 2015 por la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco de la Sociedad Española de Cardiología. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de cada una de las instituciones y se realizó en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes firmaron por escrito el consentimiento informado aceptando su participación voluntaria en el estudio.

3.2.1 Población del estudio

Se incluyeron de forma consecutiva y prospectiva durante un año (Diciembre 2015-Diciembre 2016) todos los pacientes sometidos a TC en los hospitales participantes del estudio. Todos los pacientes incluidos sobrevivieron el postoperatorio precoz tras el TC y por tanto se incluyeron en el protocolo de BEM de cada centro.

3.2.2 Criterios de exclusión

- Fallo primario del injerto moderado/severo de VI o de VD según los criterios de consenso de la ISHLT (tabla 14).⁷⁹ El fallo primario del injerto moderado/severo recoge esencialmente la disfunción ventricular/compromiso hemodinámico francos y la necesidad de asistencia ventricular tras el TC.
- Mala ventana ecocardiográfica que no permita el análisis de los parámetros de deformación miocárdica correctamente. Se podrán excluir a lo largo de la evolución del estudio en caso de desarrollo progresivo de mala ventana acústica.

1. PGD-Left ventricle (PGD-LV):	<i>Mild PGD-LV: One of the following criteria must be met:</i>	LVEF \leq 40% by echocardiography, or Hemodynamics with RAP > 15 mm Hg, PCWP > 20 mm Hg, CI < 2.0 L/min/m ² (lasting more than 1 hour) requiring low-dose inotropes
	<i>Moderate PGD-LV: Must meet one criterion from I and another criterion from II:</i>	I. One criteria from the following: Left ventricular ejection fraction \leq 40%, or Hemodynamic compromise with RAP > 15 mm Hg, PCWP > 20 mm Hg, CI < 2.0 L/min/m ² , hypotension with MAP < 70 mm Hg (lasting more than 1 hour) II. One criteria from the following: i. High-dose inotropes—Inotrope score > 10 ^a or ii. Newly placed IABP (regardless of inotropes)
	<i>Severe PGD-LV</i>	Dependence on left or biventricular mechanical support including ECMO, LVAD, BiVAD, or percutaneous LVAD. Excludes requirement for IABP.
2. PGD-right ventricle (PGD-RV):	Diagnosis requires either both i and ii, or iii alone:	i. Hemodynamics with RAP > 15 mm Hg, PCWP < 15 mm Hg, CI < 2.0 L/min/m ² ii. TPG < 15 mm Hg and/or pulmonary artery systolic pressure < 50 mm Hg, or iii. Need for RVAD

Tabla 14: Definición de fracaso primario del injerto de VI y de VD de acuerdo con las guías de ISHLT, modificado de referencia⁷⁹

3.2.3 Protocolo de BEM

Se incluyeron las BEM realizadas a los 15 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses y 12 meses postTC (Anexo 1). Se incluyeron también las BEM de control tras un RAC \geq 2R. Ningún paciente recibió ninguna BEM adicional por estar incluido en el estudio, ya que eran BEM comunes a todos los protocolos locales de cada uno de los centros. No se incluyeron todas la BEM realizadas con sospecha de rechazo a lo largo del seguimiento ya que se podían realizar visitas (exclusivamente clínicas o con Ecocardiograma/BEM) fuera de protocolo según cada investigador considerara oportuno.

Cada hospital siguió su protocolo habitual para la realización y análisis histopatológico de la BEM. Las muestras fueron analizadas en cada hospital por anatomopatólogos locales, que las graduaron según la clasificación actual de la ISHLT de RAC.¹⁰ En todas las BEM se realizó despistaje de RMA por técnicas histopatológicas. Cada hospital siguió su propio protocolo de despistaje de este tipo de rechazo con medición de anticuerpos circulantes y pruebas de inmunopatología en las BEM. Los resultados de las BEM se enviaron a HUPH para su posterior análisis comparativo con los ETT.

3.2.4 Protocolo de Ecocardiogramas

Se realizaron ETT el mismo día que cada una de las BEM para poder comparar los hallazgos de ambas técnicas. Se utilizó una modificación del protocolo habitualmente empleado en pacientes TC en laboratorio de imagen de HUPH (Anexo 2) que fue aceptada por todos los centros participantes. Los Ecocardiogramas se realizaron con tecnología Phillips Medical Systems (Best, The Netherlands) con el paciente en decúbito lateral izquierdo en la mayoría de los casos, si bien en casos de punción femoral reciente se permitía realizar el estudio en decúbito supino. Se tomaron imágenes de cine estándar

empleando la imagen armónica para los planos apicales (4, 2 y 3 cámaras), las vistas paraesternales (eje corto y largo) y el plano subcostal. Las mediciones se realizaron de acuerdo a las guías actualmente vigentes de Ecocardiografía.^{50,80-82}

- **Ventrículo izquierdo:** El grosor del septo interventricular, la pared posterior de VI y los diámetros y volúmenes telesistólico y telediastólico se obtuvieron en modo M y 2D. La FEVI se calculó por el método de Simpson. El tracto de salida de VI se determinó por 2D en paraesternal eje largo. Se utilizó Doppler pulsado para la medición de la onda E, onda A (y el cálculo de la relación E/A), tiempo de deceleración de la onda E (TDE) y TRIV. El volumen de muestra se colocó a nivel mitral a excepción de la medición TRIV, que se situó entre el tracto de salida de VI y valvas mitrales. El DTI se obtuvo con el volumen de muestra en el anillo medial y lateral en plano apical 4 cámaras de VI para calcular E' medial y E' lateral respectivamente y se estimaron posteriormente los ratios E/E' medial y E/E' lateral.

- **Ventrículo derecho:** Se obtuvo adicionalmente un plano apical de VD centrado en el propio VD para conseguir mayor despliegamiento de dicha cámara cardiaca. Se analizaron los diámetros basal y longitudinal (RV1 y RV3) y las áreas telesistólica y telediastólica (se incluyeron las trabéculas en la cavidad) para el cálculo de la FAC. Se midió la función longitudinal de VD mediante el cálculo del TAPSE y la onda S' del anillo lateral tricúspide. El TAPSE fue determinado en modo M alineando el cursor a través del anillo tricúspide en el plano apical 4 cámaras mientras que la onda S' se estudió con DTI localizando el volumen de muestra en el anillo lateral tricúspide. Finalmente, se midió el grosor de VD en plano subcostal.

Además, se recogió la existencia de regurgitación o estenosis valvular y su grado con doppler color como se realiza habitualmente, graduándose en mínima, leve, moderada o severa (I-IV). Se analizó la presencia de derrame pericárdico y se graduó en leve, moderado o severo. Finalmente, se determinó las dimensiones de la vena cava inferior y su grado de colapsabilidad con la inspiración.

-Adquisición y análisis de los estudios con Speckle tracking: Previo al inicio del estudio, se realizaron dos reuniones de los ecocardiografistas implicados en el estudio en el HUPH. Los ecocardiografistas seleccionados para el estudio eran conocedores de la técnica STE y lo realizaban en su práctica clínica diaria. El objetivo principal de las reuniones fue la homogeneización y estandarización en la adquisición y posterior análisis de los parámetros de STE.

En la parte teórica se explicó el protocolo general de ecocardiograma, fundamentos teóricos y evidencia científica de STE en el TC. Posteriormente se realizó una parte práctica con pacientes TC para la adecuada adquisición de imágenes y posterior análisis off-line mediante varios casos prácticos sobre estudios de pacientes con y sin rechazo.

Se registraron los siguientes tiempos: RR, R a apertura y cierre aórtico que posteriormente fueron introducidos en el software de postprocesado Qlab 10 (versiones 10.2, 10.3 y 10.5) para marcar los distintos momentos del ciclo cardiaco. Por convención se define final-diástole por el pico del QRS y final-sístole por el cierre valvular aórtico.

Se tomaron imágenes con zoom en plano apical 4 y 2 cámaras y plano apical centrado en VD para el análisis de STE, con especial atención a una óptima visualización del borde

endocárdico.^{46,47} Se realizaron usando la escala de grises convencional de ecocardiografía bidimensional, sin X-Res para poder obtener un adecuado frame rate (60-90) y grabando 3 ciclos cardiacos con registro estable de electrocardiograma.

Análisis off-line: Se empleó el programa de Philips Qlab versión 10 (a su vez con versiones 10.2, 10.3 y 10.5), TMQ Advanced. El software traza de forma semiautomática el borde endocárdico tras colocar manualmente tres puntos. En los casos con seguimiento inadecuado del borde endocárdico se ajustó manualmente cada región de interés. Se excluyeron para el análisis posterior aquellas vistas apicales en las que pese a la corrección manual el seguimiento no fue correcto en al menos 4 de 6 segmentos por cada vista.

En el caso de VI se colocaron 3 puntos a nivel del anillo mitral medial, anillo mitral lateral y ápex para el VI. Se determinó el pico sistólico de strain longitudinal por STE en planos apical 4 cámaras y 2 cámaras según el modelo de 12 segmentos de VI (4 basales, 4 medios y 4 apicales) que fue el empleado en la cohorte original.^{3,46} Se calculó la media para obtener el GLSVI.

Se utilizó el plano 3 cámaras para el análisis de VD ya que el software no está específicamente diseñado para su análisis. Se consideraron 6 segmentos (basal, medio y apical de pared libre y pared septal de VD). Se determinó el pico sistólico de strain longitudinal en los 6 segmentos del VD y se calculó la media para obtener el GLSVD. El SL pared libre VD se obtuvo haciendo la media de los 3 segmentos de la cara lateral de VD. Tanto en VI como en VD la longitud de los 3 segmentos de STE (basal, medio y apical) fue similar.⁴⁶

Los Ecocardiogramas fueron analizados (tanto los parámetros clásicos como de deformación miocárdica) por los ecocardiografistas locales y posteriormente enviados a HUPH en formato DICOM. Los ecocardiogramas incluidos en el HUPH fueron realizados y analizados por una persona ciega a los resultados de las BEM. En HUPH se comprobó el correcto análisis de cada estudio (especialmente importante en los parámetros de strain) por un segundo ecocardiografista “central” desconocedor de los resultados de las BEM. Cuando se consideró por el segundo ecocardiografista que el “tracking” de strain era inadecuado, los ecocardiografistas locales realizaron nuevos intentos para conseguir un análisis más adecuado. En los infrecuentes casos en los que pese a ello se consideraba el análisis subóptimo, dichos planos fueron excluidos y no se incluyeron en el análisis. Los valores de strain se recogieron, analizaron y expresaron en valores absolutos con el fin de hacer los resultados menos confusos.

Se determinó la variabilidad interobservador con una muestra aleatoria de 28 estudios realizado por un segundo ecocardiografista ciego a los resultados de la BEM y al análisis previo de los parámetros de deformación miocárdica.

3.2.5 Protocolo de recogida de variables clínicas

Se enviaron a HUPH las principales variables clínicas de los pacientes incluidos en el estudio (Anexo 3). En el mismo se incluyeron características basales y del seguimiento tras el TC. Cada centro siguió su propio protocolo local para el diagnóstico y seguimiento de EVI, y las coronariografías se graduaron según las guías actuales de la ISHLT de esta entidad.⁷

-Recogida de datos: Los resultados de las BEM, los ecocardiogramas y las variables clínicas fueron enviados a HUPH y un cardiólogo ajeno a los resultados de las BEM recogió todas las variables en una base de datos.

3.2.6 Análisis estadístico

Las variables del estudio se testaron para valorar su distribución según el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas con distribución normal se expresaron como la media y la desviación estándar, mientras que el resto de variables fueron descritas como la mediana y el rango intercuartílico (RIC). Las variables categóricas se presentan como frecuencias y porcentajes. Con el objetivo de analizar la utilidad del Ecocardiograma en la exclusión de rechazo, las BEM se dividieron en dos grupos según la presencia o no de $RAC \geq 2R$.

Se empleó la prueba de *t de student* para muestras independientes en el análisis univariado de comparación de variables continuas con distribución normal y la prueba de *chi cuadrado* para las variables categóricas. Se empleó la prueba de U de Mann Whitney para variables que no se ajustaban a una distribución normal. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado significativo. Se seleccionaron los parámetros predictores de RAC con mayor significación estadística en el análisis univariante (valorando el número total de RA de la cohorte) y se realizó un análisis multivariante mediante una regresión logística binaria con pasos hacia delante.

Se testaron los puntos de corte de 15,5% para GLSVI y 17% para SL pared libre VD de la cohorte original tanto en la fase preliminar de validación interna como en la muestra total de la validación externa. Se analizó la Sens, Esp, VPN, VPP y precisión diagnóstica

(Acc) de cada variable para excluir el RAC. Se realizaron nuevas curvas ROC para las variables de GLSVI y SL pared libre VD en la validación externa. Posteriormente se calcularon puntos de corte alternativos a partir de las nuevas curvas ROC y se calculó la Sens, Esp, VPN, VPP y Acc de cada variable. Se calcularon puntos de corte alternativos con varios objetivos. El primero fue explorar nuevos puntos de corte adaptados a la nueva tecnología de Phillips (en la cohorte inicial se analizó STE con QLab 7 y en esta cohorte de validación externa fue con su actualización, QLab 10). Por otro lado, el mayor tamaño muestral de esta cohorte motivó también la exploración de nuevos puntos de corte. Finalmente, se decidió considerar varios puntos de corte para cada variable con el objetivo de que fueran útiles para los clínicos en las diferentes situaciones de la práctica clínica diaria.

La reproducibilidad interobservador en el análisis ecocardiográfico del STE se evaluó mediante el coeficiente de correlación intraclase y gráficos de Bland-Altman. Para el análisis estadístico se empleó SPSS versión 20 (SPSS, Inc, Chicago, Estados Unidos). El análisis de Bland Altman se realizó mediante R (R Core Team, 2019, R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria).

4 RESULTADOS

4.1 VALIDACIÓN INTERNA

En la validación interna en HUPH se incluyeron 21 pacientes con 148 pares de BEM-ETT durante 18 meses. Se objetivó algún grado de rechazo en 66 BEM (44,6%) de los cuales 19 (12,8%) presentaron $RAC \geq 2R$. La prevalencia de este grado de RAC fue mayor que en la cohorte original (5,1%).³

En la cohorte 2 (validación interna) se mantuvo un buen ABC para ambas variables (GLSVI 0,77 y SL pared libre VD 0,7) como se muestra en la siguiente figura. La tabla 15 compara el ABC de ambas variables en las dos cohortes.

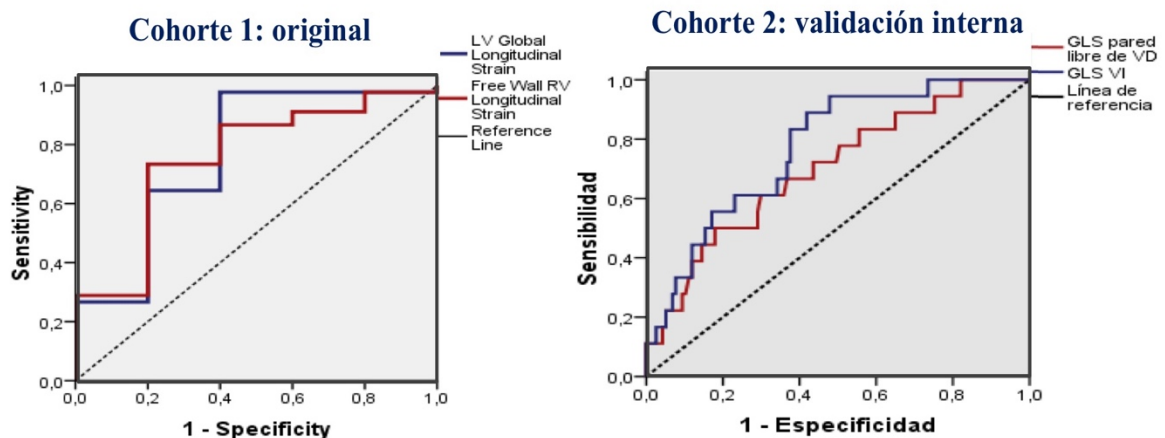


Figura 27. Figura comparativa del área bajo la curva de GLSVI (azul) y de SL pared libre VD (rojo) de ambas cohortes.

	COHORTE ORIGINAL		VALIDACIÓN INTERNA	
	ABC	P	ABC	P
GLSVI	0,77 (0,47-1)	0,05	0,77 (0,67-0,87)	<0,01
SL pared libre VD	0,76 (0,52-0,98)	0,06	0,70 (0,57-0,83)	<0,01

Tabla 15. Tabla comparativa del área bajo la curva de GLSVI y de strain longitudinal de la pared libre VD de ambas cohortes. ABC: área bajo la curva, GLSVI: strain longitudinal de ventrículo izquierdo. SL pared libre VD: strain longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho.

Posteriormente se calculó la Sens, Esp, VPN, VPP y Acc con los puntos de corte originales como se muestra en la siguiente tabla. Se objetivó una disminución en la sensibilidad (y en menor medida en la especificidad) en la nueva cohorte. Sin embargo, lo más destacable fue que se mantuvo un buen VPN para poder excluir $RAC \geq 2R$.

VARIABLE	Sens	Esp	VPN	VPP	Acc
COHORTE 1					
<i>SL Pared libre VD <17%</i>	85,7%	91,1%	98,8%	42,9%	90,7%
<i>GLSVI <15,5%</i>	85,7%	81,4%	98,8%	25%	81,7%
COHORTE 2					
<i>SL Pared libre VD <17%</i>	50%	74,6%	90,7%	23,1%	71,3%
<i>GLSVI <15,5%</i>	57,9%	82,4%	92,8%	33,3%	79,2%

Tabla 16. Tabla comparativa de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo y precisión diagnóstica de los puntos de corte originales aplicados en ambas cohortes para descartar rechazo moderado o severo. Acc: precisión diagnóstica; Esp: especificidad; GLSVI: strain longitudinal de ventrículo izquierdo; Sens: sensibilidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo. (los valores de strain se muestran en valor absoluto %)

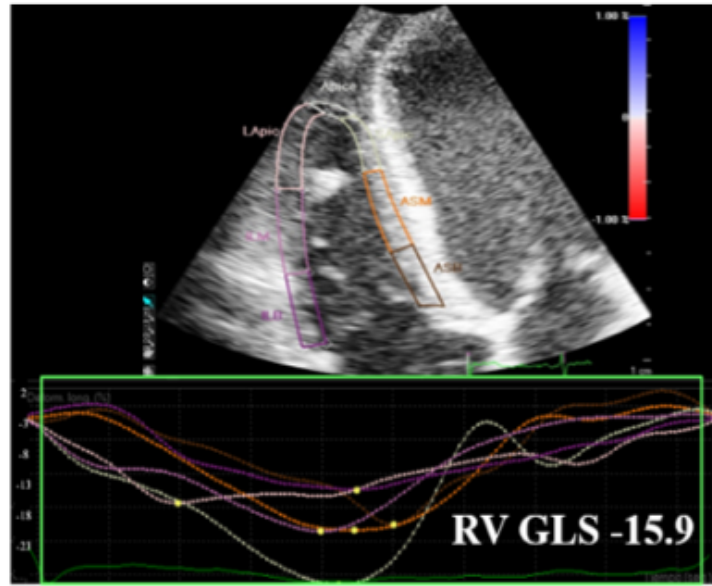


Figura 28. Strain longitudinal del ventrículo derecho en un paciente con episodio de RA=2R (15,9%) (fuente: laboratorio de imagen HUPH; análisis Phillips, QLab 7).

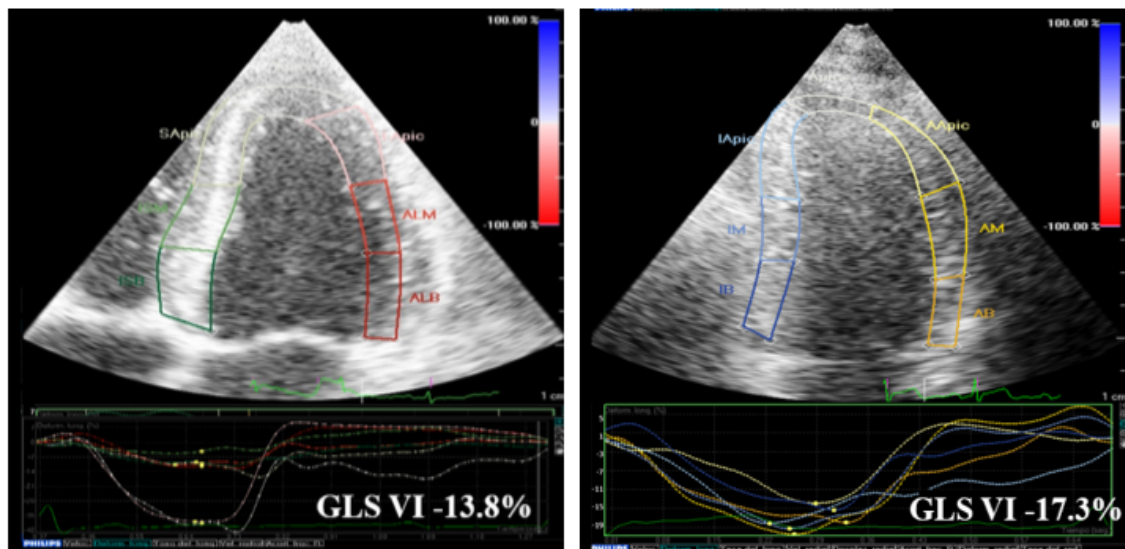


Figura 29. Strain longitudinal 4 cámaras (izquierda) y 2 cámaras (derecha) de ventrículo izquierdo en un paciente con RAC=2R. (GLSVI: 15,5%). (fuente: laboratorio de imagen HUPH; análisis Phillips, QLab 7)

Los resultados obtenidos en la cohorte inicial de validación interna se consideraron adecuados para el posterior desarrollo de una validación externa con los siete hospitales participantes previamente descritos.

4.2 VALIDACIÓN EXTERNA: PROYECTO BEMECO

4.2.1 Características demográficas de la población

Se incluyeron un total de 99 pacientes de los que se obtuvieron 501 pares de BEM-ETT. Las características basales y el cateterismo derecho preTC (éste último disponible en 80 pacientes) se muestran en la tabla 17. La mediana de edad del receptor en el momento del TC fue de 58 años [RIC:48-64] y la del donante 51 años [RIC: 41-57]. El 79% de los pacientes fueron varones.

El tiempo de circulación extracorpórea fue de 119 ± 29 minutos y el tiempo de isquemia del injerto 218 ± 66 minutos. Las etiologías más frecuentes fueron la miocardiopatía dilatada isquémica y la miocardiopatía dilatada idiopática presentes en 31 (31,3%) y 30 (30,3%) pacientes respectivamente. Aproximadamente la mitad de los pacientes (51,2%) tuvieron algún tipo de asistencia ventricular o balón de contrapulsación intraórtico en el momento del trasplante, cifras similares a las descritas en el RETC.⁶ Cinco pacientes fueron excluidos desde el inicio del estudio por mala ventana acústica.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	n= 99
Hombre	78 (79%)
Edad del donante	51 [RIC: 41-57]
Edad del receptor	58 [RIC:48-64]
Hipertensión	45 (45%)
Tiempo de isquemia	218±66 minutos
Tiempo de circulación extracorpórea	119±29 minutos
Diabetes Mellitus	29 (29%)
Dislipemia	44 (44%)
Fumador/exfumador/no fumador	14 (14,1%) / 30 (30,1%) / 55 (55,6%)
Etiología de la cardiopatía	
- Miocardiopatía dilatada isquémica	31 (31%)
- Miocardiopatía dilatada idiopática	30 (30%)
- Shock post-infarto agudo de miocardio	7 (7%)
- Cardiopatía valvular	7 (7%)
- Otros	24 (24%)
Cateterismo derecho preTC (n=80)	
- PAs	42,5 ± 15,8 mmHg
- PAm	27,3 ±10,2 mmHg
- PCP	19,7 ±8,5 mmHg
- GTP	8,5 ± 4,2 mmHg
- RVP	1,4 ± 2,9 UW

Tabla 17. Características basales y cateterismo derecho de los pacientes incluidos en la validación externa. GTP: gradiente transpulmonar; PAm: presión arterial pulmonar media; PAs: presión arterial pulmonar sistólica; RVP: resistencias vasculares pulmonares.

Durante el estudio fallecieron 5 pacientes (5%), completando el resto de los pacientes los 12 meses de seguimiento del estudio. Un paciente falleció por RAC grave resistente coincidiendo con la BEM del tercer mes (que se incluyó en el estudio). Hubo además dos muertes de causa infecciosa, una muerte súbita (en paciente sin coronariografía previa) y otro fallecimiento por fallo multiorgánico. El último caso se trató de un paciente con evolución tórpida progresiva en el que los ecocardiogramas fueron realizados en la Unidad de Cuidados Intensivos y no incluyeron el análisis de técnicas de speckle-tracking.

EVI: Se clasificó la EVI de acuerdo a la clasificación recomendada por la ISHLT.⁷ Dos pacientes presentaron EVI de grado severo con disfunción ventricular. Uno de ellos no presentó ningún $RAC \geq 2R$. El otro paciente sufrió un infarto agudo de miocardio. Escasos meses antes del evento, se realizó una coronariografía sin hallazgos significativos. Por ello, solamente se incluyeron en el estudio los ecocardiogramas previos al infarto. Además, un paciente presentó EVI grado moderado, que tampoco tuvo $RAC \geq 2R$. En 26 pacientes (26,2%) se desconoce el estado angiográfico de los pacientes a lo largo del estudio. En la mayoría de los casos se debió a que el protocolo local de control de EVI de cada centro realizaba la primera coronariografía de control más allá del primer año tras el TC (periodo de seguimiento del estudio).

4.2.2 Resultados de las BEM

Se obtuvieron un total de 516 pares de BEM-ETT tras un año de seguimiento. De éstas, se excluyeron 15 pares (2,9%) de BEM-ETT por material insuficiente en la BEM para el diagnóstico de RAC. Finalmente, se analizaron 501 pares BEM-ETT que se graduaron según el consenso internacional de 2005.¹⁰ El grado de rechazo obtenido en las muestras durante el seguimiento se muestra en la tabla 18. La media de BEM realizadas por paciente fue 4 (rango: 1-10).

GRADO DE RAC	n=501
0R	241 (48,1%)
1R	223 (44,5%)
2R	36 (7,2%)
3R	1 (0,2%)

Tabla 18. Grado de rechazo agudo celular observado en las BEM durante el seguimiento.

RAC: rechazo agudo celular.

Se objetivó algún grado de rechazo en 260 BEM (51,9%). Como previamente comentado, se dividieron las BEM en dos grupos de acuerdo con la presencia o no de $RAC \geq 2R$ con el objetivo de excluir el RA al menos moderado. 464 BEM (92,6%) presentaron $RAC < 2R$ (comprende los grupos de BEM sin rechazo (0R) y rechazo leve (1R)) frente al 7,4% que presentaron $RAC \geq 2R$. Los $RAC \geq 2R$ ocurrieron en 26 pacientes, de los cuales 9 presentaron más de un episodio de $RAC \geq 2R$.

Rechazo mediado por anticuerpos: No se comunicaron datos histopatológicos de RMA en ningún estudio. Dentro de las muestras recibidas con análisis inmunopatológico (cada centro siguió su protocolo local) se objetivaron datos de rechazo en 3 estudios (pAMR1-I). Ninguno de los casos se acompañó de síntomas u otros datos (función cardíaca, anticuerpos circulantes) sugestivos de RMA, por lo que no se consideraron significativos y no fueron tratados. Ninguno de los tres estudios con pAMR1-I presento tampoco datos de $RAC \geq 2R$.

4.2.3 Resultados ecocardiográficos

Se incluyeron un total de 501 Ecocardiogramas. De éstos, en 20 casos hubo problemas técnicos que no permitieron el posterior análisis de los parámetros de deformación miocárdica. A su vez, 2 de estos estudios correspondieron a $RAC \geq 2R$. De los 481 estudios sí analizables, el 2,3% no fueron interpretables para GLSVI y el 6,6% para SL pared libre VD.

Análisis univariante:

Parámetros clásicos: En la tabla 19 se muestran las variables ecocardiográficas clásicas relacionadas con la presencia de RAC en el análisis univariante. La FEVI no disminuyó significativamente durante el $RAC \geq 2R$ ni tampoco se alteraron los grosores de VI (septo interventricular ni pared posterior).

En cuanto a la función diastólica, se objetivaron diferencias significativas en la onda E y en el TRIV en los estudios con $RAC \geq 2R$ respecto a aquellos con $RAC < 2R$. Así, se objetivo un aumento de la onda E ($RAC < 2R$ 81cm/sec [67,5-96] vs $RAC \geq 2R$ 87 cm/sec [72,8-115,5], p 0,019) y una disminución del TRIV ($RAC < 2R$ 80 segs [60-100] vs

RAC \geq 2R 70 segs [50-91,5], p 0,02). Sin embargo, no se objetivaron diferencias en la onda A ni en la relación E/A. La única medida de Doppler tisular que se afectó significativamente en los RAC \geq 2R fue la relación E/E' lateral, que fue mayor en los estudios con RAC \geq 2R (6,8 [5,2-8,8] RAC<2R vs 8,2 [5,7-11,3] RAC \geq 2R, p 0,009)

En cuando al VD, la función sistólica medida por TAPSE se vio alterada durante el RAC (14 mm [12-16] vs 13 mm [10-16], p 0,02) si bien otros parámetros de función de VD como la onda S' DTI o la FAC no se afectaron significativamente ante la presencia de rechazo (9,8 \pm 2,3 cm/sec vs 9,1 \pm 3,5 cm/seg, p 0,2 para onda S' DTI y 47,3% \pm 9,7 vs 48,5% \pm 11,5 para FAC, p 0,5). Además, la presencia de derrame pericárdico severo se asoció a la presencia de RAC que requirió tratamiento.

VARIABLE CLÁSICA	RAC<2R (n=464)	RAC≥2R (n=37)	P
FEVI (%)	65,3±7,3	63,9±8,6	0,29
SIV (mm)	1,14±0,2	1,1±0,2	0,3
PP (mm)	1±0,2	1±0,1	0,6
TRIV (segundos)	80 [60-100]	70 [50-91,5]	0,02*
Onda E (cm/segundo)	81 [67,5-96]	87 [72,8-115,5]	0,016*
Onda A (cm/segundo)	47,8±14,1	51±18,8	0,1
E/A	1,8±0,6	2±0,9	0,1
E´ medial (cm/segundo)	7,9±2,4	7,9±2,5	0,9
E/E´ medial	11±4,2	11,1±4,2	0,8
E´ lateral (cm/segundo)	12 ± 3,1	11 ± 3,4	0,1
E/E´ lateral	6,8 [5,2-8,8]	8,2 [5,7-11,3]	0,009**
FAC (%)	47,3±9,7	48,5±11,5	0,5
TAPSE (mm)	14 [12-16]	13 [10-16]	0,021*
Onda S´ (cm/segundo)	9,8±2,3	9,1±3,5	0,2
PAPs estimada (mmHg)	33,5±10	35,2±8,6	0,4
Grosor VD (mm)	5 [4,5-6,6]	6 [4,9-7,2]	0,026*

Tabla 19. Parámetros ecocardiográficos convencionales y derivados de Doppler y su relación con la presencia de RAC≥2R en el análisis univariante. FAC: fracción de acortamiento de VD; PAPs: presión sistólica pulmonar; PP: pared posterior de VI; SIV: Septo interventricular; TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspide; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica; VD: ventrículo derecho.* P<0,05 ** P<0,01.

Parámetros de deformación miocárdica: en el análisis univariante todas las variables de strain (tanto de VI como de VD) disminuyeron significativamente durante los episodios de $RAC \geq 2R$. (tabla 20).

VARIABLE STE	RAC<2R (n=446)	RAC≥2R (n = 35)	P
GLS4C (%)	17,5±3,1	15,8± ,5	0,004**
GLS2C (%)	17,5±3,4	16,1±3,5	0,029*
GLSVI (%)	17,5±3	16,1±3,4	0,01*
GLSVD (%)	18,8±3,3	17,5±4	0,028*
SL pared libre VD (%)	19,5±3,4	18±3,9	0,02*

Tabla 20. Parámetros de deformación miocárdica y su relación con la presencia de $RAC \geq 2R$ en el análisis univariante. (los valores de strain se muestran en valor absoluto %). GLS4C: strain longitudinal de VI en apical 4 cámaras; GLS2C: strain longitudinal de VI en apical 2 cámaras; GLSVI: strain longitudinal global de ventrículo izquierdo; GLSVD: strain longitudinal global de ventrículo derecho. (los valores de strain se muestran en valor absoluto %). * $P < 0,05$ ** $P < 0,01$.

El GLSVI fue significativamente menor en los estudios con $RAC \geq 2R$ respecto a aquellos con $RAC < 2R$ ($16,1 \pm 3,4\%$ vs $17,5 \pm 3\%$ respectivamente, $p = 0,01$). En el VD tanto el GLSVD como el SL pared libre VD se redujeron de forma significativa durante estos episodios ($18,8 \pm 3,3\%$ vs $17,5 \pm 4,9\%$ $p = 0,02$ y $19,5 \pm 3,4\%$ vs $18 \pm 3,9\%$, $p = 0,02$ para GLSVD y SL pared libre VD respectivamente). A continuación se muestran dos ejemplos de cálculo de parámetros de deformación miocárdica en pacientes con y sin rechazo.

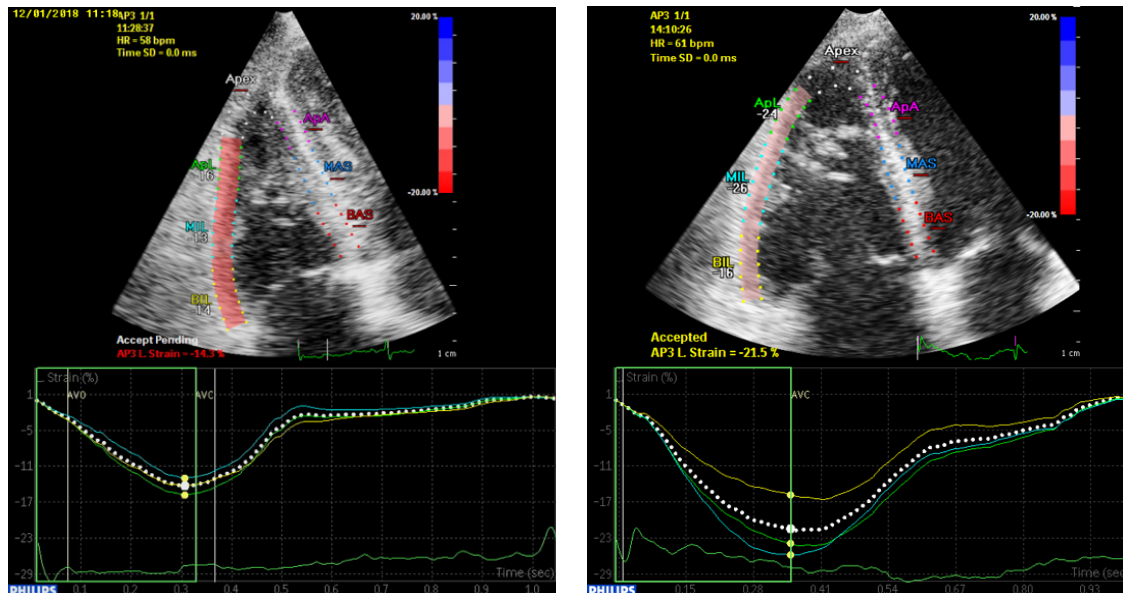


Figura 30. Comparación del strain longitudinal de la pared libre de ventrículo derecho en un estudio con $RAC \geq 2R$ a la izquierda (14,3%) respecto a un estudio $RAC < 2R$ a la derecha (21,5%). (fuente: laboratorio de imagen HUPH; análisis Phillips, QLab 10.2).

Además, se estudió indirectamente el efecto que los rechazos leves tenían sobre el strain siguiendo el diseño transversal del estudio. Se dividieron las BEM-ETT en dos grupos según la ausencia o presencia de cualquier tipo de RA (RA NO=0R vs RA SI= RAC≥1R). En este nuevo análisis, no se objetivaron diferencias en ninguno de los parámetros de strain entre los grupos con y sin rechazo.

VARIABLE STE	RA NO	RA SI	P
GLS4C (%)	17,4±3,1	17,5±3,25	0,8
GLS2C (%)	17,6±3,7	17,2±3,2	0,1
GLSVI (%)	17,5±3,1	17,3 ±2,9	0,5
GLSVD (%)	18,9 ± 3,6	18,±3,1	0,49
SL pared libre VD (%)	19,5 ± 3,7	19,3±3,2	0,6

Tabla 21. Parámetros de deformación miocárdica y su relación con la presencia de cualquier tipo de rechazo. (los valores de strain se muestran en valor absoluto %)

GLS4C: strain longitudinal de VI en apical 4 cámaras; GLS2C: strain longitudinal de VI en apical 2 cámaras; GLSVI: strain longitudinal global de ventrículo izquierdo; GLSVD: strain longitudinal global de ventrículo derecho; SL pared libre VD: strain longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho.

En cuanto a la reproducibilidad de los resultados por un segundo observador el coeficiente de correlación intraclass fue 0,86 (0,72-0,93, 95% IC) para GLSVI y 0,93 (0,86-0,97, 95% IC) para SL pared libre de VD. Los gráficos de Bland-Altman se muestran en la siguiente figura.

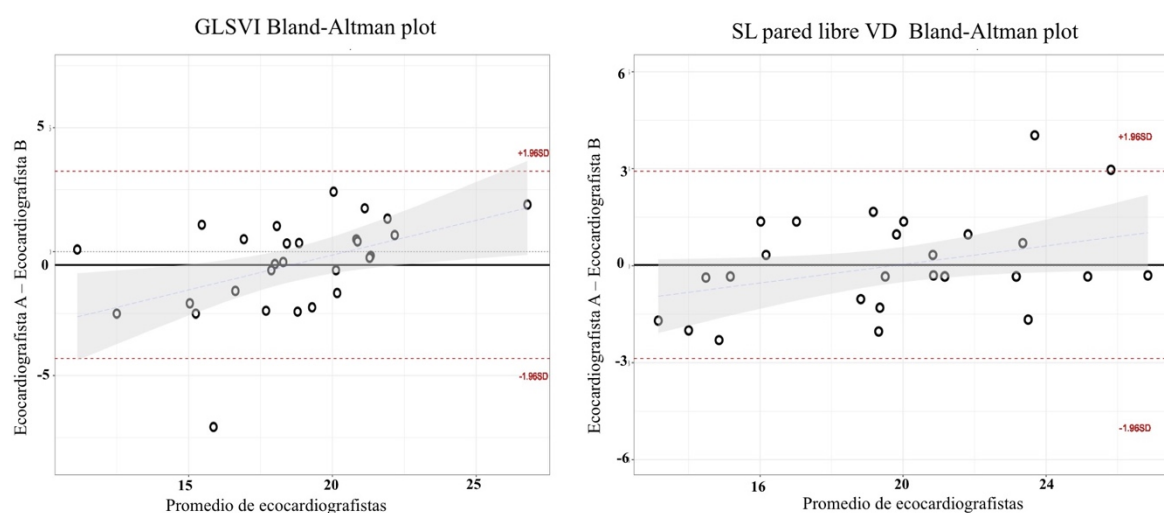


Figura 32. Análisis de Bland-Altman para la variabilidad interobservador. Análisis de Bland-Altman para strain longitudinal global de ventrículo izquierdo (izquierda) y de la pared llibre de ventrículo derecho (derecha).

Análisis multivariante: Las variables que se asociaron de forma independiente a la ausencia de $RAC \geq 2R$ fueron el GLSVI, TRIV y E/E' lateral, siendo además el GLSVI el parámetro que mostró una asociación con mayor significación (tabla 22). Por el contrario, el SL pared libre VD no resultó significativo.

VARIABLE	RR (IC 95%)	P
GLSVI	1,23 (1,1-1,4)	0,01
TRIV	1,01 (1-1,03)	0,04
E/E' LATERAL	0,9 (0,82-0,98)	0,02

Tabla 22. Parámetros ecocardiográficos relacionados con la ausencia de $RAC \geq 2R$ en análisis multivariante. IC: Intervalo de confianza; GLSVI: Strain longitudinal global de ventrículo izquierdo; RR: riesgo relativo; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica.

Aplicación de puntos de corte de la cohorte original: Se aplicaron los puntos de corte del estudio original de HUPH (GLSVI <15,5%, SL pared libre VD <17%, y la combinación GLSVI <15,5%+ SL pared libre VD <17%) en la nueva cohorte del estudio BEMECO.³

La tabla 23 muestra la Sens, Esp, VPN, VPP y Acc para excluir RAC \geq 2R. Con los puntos de corte originales se mantiene un VPN elevado de 93,7% para SL pared libre VD, 94,1% para GLSVI y 94,3% para la variable “GLSVI <15,5% + SL pared libre VD <17%”. Sin embargo, se objetivó una caída de la sensibilidad y la especificidad respecto a la cohorte original (51,5% y 64,7% respectivamente en la variable conjunta GLSVI <15,5% + SL pared libre VD <17%). El valor predictivo positivo fue 11,1% al analizar el GLSVI.

PUNTO CORTE	DE	Prev	Sens	Esp	VPP	VPN	Acc	HR (95%IC)
SL pared libre VD <17%		77,7%	33%	78,6%	11%	93,7%	75%	1,6 (0,93-2,6)
GLS VI<15,5%		75%	38,2%	76,1%	11,1%	94,1%	73%	1,6 (1,01-2,5)
GLS VI <15,5%+SL pared libre VD <17%		63,5%	51,5%	64,7%	10,7%	94,3%	64%	1,5 (1,02-2,1)

Tabla 23. Puntos de corte de las variables de deformación miocárdica relacionadas con la exclusión de rechazo agudo que requiere tratamiento (RAC \geq 2R) y su prevalencia, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y precisión diagnóstica. (los valores de strain se muestran en valor absoluto %).

Acc; Precisión diagnóstica; Esp: Especificidad; GLSVI: strain longitudinal global de ventrículo izquierdo; HR (95% IC): Hazard ratio (Intervalo confianza 95%); Prev: prevalencia; Sens: Sensibilidad; SL pared libre VD: strain longitudinal de la pared libre de ventrículo derecho; VPN: valor predictivo negativo; VPP: Valor predictivo positivo.

Área bajo la curva ROC y exploración de nuevos puntos de corte: El área bajo la curva ROC de los parámetros de deformación miocárdica y su relación con $RAC \geq 2R$ fue de 0,66 para GLSVI y de 0,6 para SL pared libre VD como se muestra en la siguiente figura.

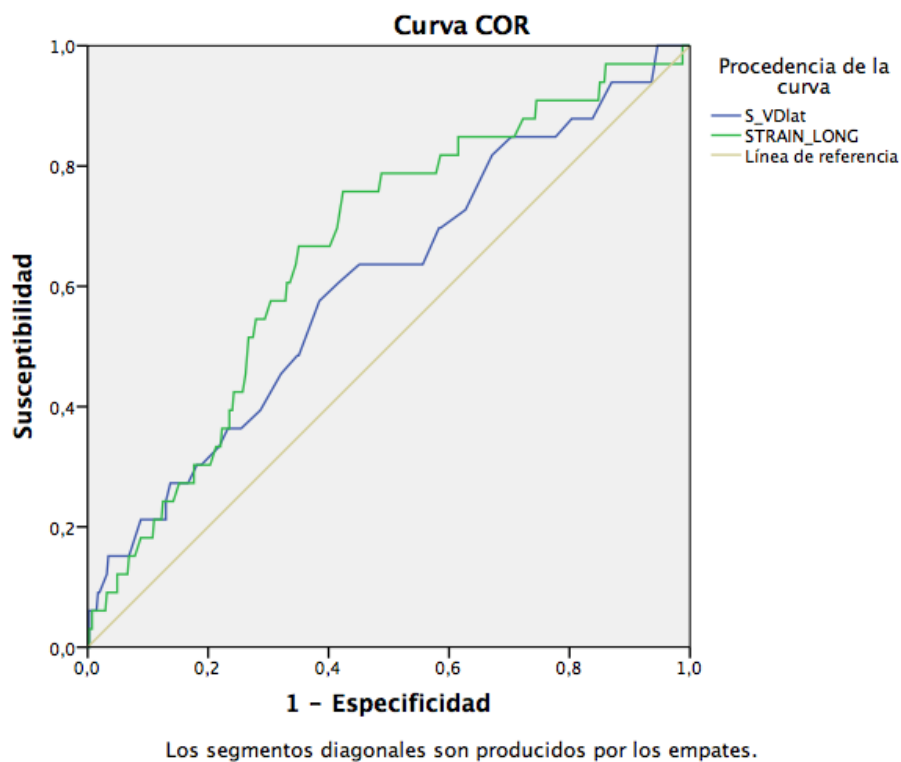


Figura 33. Área bajo la curva ROC de las variables GLSVI (verde) y SL pared libre VD (azul).

Posteriormente, a partir del ABC de las curvas ROC de GLSVI y SL pared libre VD se calcularon nuevos puntos de corte exploratorios para ambas variables. En la tabla 24 se muestran los puntos de corte alternativos. Como se aprecia en la misma, con la utilización de puntos de corte mayores (en valores absolutos de strain) se consigue aumentar la sensibilidad y el VPN hasta un 93,9% y 98,2% respectivamente con la variable combinada de GLSVI + SL pared libre VD. Además, el VPN de GLSVI aislado aumentó a 96% al utilizar un punto de corte de GLSVI de 18,5%.

PUNTOS DE CORTE STE ALTERNATIVOS	Sens	Esp	VPP	VPN	Acc
SL pared libre VD <18,5% (285 estudios SL pared libre VD \geq 18,5%)	48,5%	64,6%	9,8%	94%	63%
GLSVI<16,5% (313 estudios GLSVI \geq 16,5%)	55,9%	68,3%	12,5%	95,2%	67%
GLSVI <16,5%+ SL pared libre VD <18,5% (220 estudios GLSVI \geq 16,5% + SL pared libre VD \geq 18,5%)	72,7%	49,4%	10%	95,9%	51%
SL pared libre VD <19% (267 estudios SL pared libre VD \geq 19%)	57,6%	61%	10,5%	94,8%	61%
GLSVI<17% (278 estudios GLSVI \geq 17%)	64,7%	61%	11,5%	95,7%	61,2%
GLSVI <17%+ SL pared libre VD <19% (188 estudios GLSVI \geq 17% + SL pared libre VD \geq 19%)	78,8%	42,3%	9,5%	96,3%	45%
SL pared libre VD <19,4% (238 estudios SL pared libre VD \geq 19,4%)	63,6%	54,5%	10%	95%	55,1%
GLSVI<18,5% (175 estudios GLSVI \geq 18,5%)	79,4%	38,5%	9,2%	96%	41%
GLSVI <18,5%+ SL pared libre VD <19,4% (113 estudios GLSVI \geq 18,5% + SL pared libre VD \geq 19,4%)	93,9%	25,6%	8,8%	98,2%	32%

Tabla 24. Puntos de corte alternativos calculados sobre la nueva cohorte y su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y precisión diagnóstica. Acc; Precisión diagnóstica; Esp: Especificidad; GLSVI: strain longitudinal global de ventrículo izquierdo; Sens: Sensibilidad; SL pared libre VD: strain longitudinal de la pared libre de ventrículo derecho; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

5 DISCUSIÓN

Este es el primer estudio multicéntrico que analiza la utilidad de los parámetros de deformación miocárdica en el manejo no invasivo del RA durante el primer año tras el TC. Este estudio confirma la disminución de los parámetros de STE durante los episodios de RAC al menos moderado y que el GLSVI permanece asociado a la presencia de RAC en el análisis multivariante. Además, se ha analizado la utilidad del strain del VD en esta complicación, algo poco explorado hasta la fecha. Finalmente, este estudio mantiene un elevado valor predictivo negativo para descartar RAC por lo que la medición del strain longitudinal podría ser una herramienta útil como parte del manejo no invasivo del RA o en la optimización de la inmunosupresión de estos pacientes.

Los avances en la inmunosupresión han permitido una disminución en la incidencia de RA.⁵ Sin embargo, esta complicación sigue existiendo y se asocia a pérdida de la función del injerto y mayor mortalidad a largo plazo⁸³, por lo que su diagnóstico sigue siendo una prioridad, especialmente en las fases iniciales tras el TC. La BEM está actualmente considerada el “gold-standard” para su diagnóstico, si bien se trata de una técnica invasiva y no exenta de complicaciones a corto y largo plazo tras el TC como previamente comentado.

Por ello, se han descrito múltiples técnicas y realizado numerosas publicaciones en búsqueda de una alternativa no invasiva para el diagnóstico del RAC comparando en cada uno de ellos sus resultados con la BEM. El ecocardiograma, por su inmediatez y disponibilidad ha sido ampliamente estudiado con este fin como se ha comentado en la introducción.

5.1 PARÁMETROS DE DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA EN EL RECHAZO AGUDO

Varios grupos han analizado la utilidad de los parámetros convencionales, derivados del Doppler y del Doppler tisular en el diagnóstico del RA como se ha comentado en la introducción. El aumento del grosor de la pared de VI, la presencia de derrame pericárdico o la alteración diastólica se han descrito como factores asociados a la presencia de RA, pero ninguno de ellos ha demostrado ser lo suficientemente consistente para ser utilizado de forma segura en la práctica clínica diaria.^{33–35,37,39–41}

Sin embargo, el STE es más sensible a la disfunción miocárdica y su utilidad se ha probado en otras patologías.^{44,48} El TC no es una excepción y varios estudios han objetivado su valor pronóstico y su aplicación en complicaciones como el RA en los últimos años.^{3,62,72,75,77,85,86} La mayoría de los estudios con STE en el TC han demostrado la utilidad del GLSVI respecto al resto de parámetros de deformación miocárdica en el RA, si bien existen algunos estudios que han descrito resultados positivos con otros parámetros de STE.

El estudio de Sato publicado en 2011 (se utilizó tecnología VVI) demuestra una disminución de la torsión del VI en pacientes con RAC, con una Sens y Esp del 73% y 95% respectivamente para una reducción de la torsión del 25%.⁷² Sin embargo este estudio incluyó la antigua clasificación de RA de 1990 y se consideró RA+ el rechazo grado 2, actualmente considerado dentro del grupo 1R (leve) y que por lo general no requiere tratamiento. Esto es un hallazgo frecuente en los primeros estudios (de ecocardiografía en general y de strain en particular) y que limita la comparación con las publicaciones más actuales, que en su mayoría utilizan la clasificación actual y el RAC

moderado (2R) como objetivo diagnóstico. Además, este estudio analizó únicamente la torsión y no otras variables de STE utilizadas hoy en día.

Un grupo español publicó la utilidad del strain radial en el RAC con tecnología Phillips, sin encontrar diferencias en el resto de variables de STE.⁶² Con un punto de corte de 25%, encontró una Sens y un VPN del 100%. En un reciente estudio del grupo de la Mayo Clinic objetivan una disminución del strain circunferencial (y no del longitudinal) en una cohorte de trasplantados con un tiempo medio hasta el rechazo de un año tras el TC (GE ecógrafo Vivid 9, tecnología VVI).⁷³ Con un punto de corte de 17,6% (valor absoluto) encuentran una Sens y Esp del 81,8 y 64,1% respectivamente para el diagnóstico de RAC al menos moderado. Ellos atribuyen este hallazgo a la posibilidad de que el strain longitudinal sea el parámetro más sensible y que por ello esté disminuido de forma casi rutinaria en pacientes TC, independientemente de si existe o no RAC. De ese modo, en casos con $RAC \geq 2R$ se objetivaría una caída adicional del strain circunferencial que en condiciones normales “mantendría” la función cardíaca y que llevaría a disfunción de injerto incluso en presencia de FEVI conservada en presencia de rechazo. Sin embargo, estos hallazgos no han vuelto a ser confirmados en otros estudios.

El resto de estudios se han centrado en la utilidad del strain longitudinal. El estudio inicial de Sera encontró una asociación entre la disminución del GLSVI y el RA en 59 pacientes.⁷⁵ Con un punto de corte de 14,8%, similar al de nuestra cohorte original y también con utilización de tecnología Phillips, se encontró una Sens 64%, Esp 63% y VPN 90%, si bien los RA definidos como “rechazo que requería tratamiento” incluían el grupo 2 de la clasificación antigua, por lo que nuevamente los resultados son poco comparables con los de nuestro estudio original y la posterior validación externa.

Más recientemente, el grupo danés liderado por Clemmensen ha publicado varios artículos sobre este aspecto utilizando la clasificación actual de la ISHLT y tecnología General Electric. Probablemente el más destacable en nuestro caso es un estudio retrospectivo de 64 pacientes que analizó 509 pares de BEM, de las cuales el 7,7% presentó $RAC \geq 2R$ (similar a nuestra cohorte).⁷⁷ El GLSVI disminuyó durante los episodios de RA (0R: 15.5% con 95% IC 16,2-14,2% vs 1R: 15.3% con 95% IC 16-14,6% vs 2R: 13,8% con 95% IC 14,6-12,9%, $p < 0,001$) y el número de episodios de RA anteriores se asoció a un descenso del GLSVI independientemente del resultado de la BEM índice. El ABC de GLSVI en relación al $RAC \geq 2R$ fue 0,75, con una Sens 55,6% y una Esp 75% para un punto de corte de 13,5%. Llama la atención la ausencia de descripción de VPP y VPN en el artículo.

Los hallazgos de este artículo van en la misma línea que los de nuestro estudio, si bien hay claras diferencias entre los mismos. Primero y fundamental, el tiempo medio desde el TC en el estudio de Clemmensen fue en todos los grupos mayor a un año (el menor tiempo fue en el grupo de 0R con 467 ± 782 días tras el TC), lo cual diferencia claramente las dos cohortes (en el presente estudio solo se incluyeron BEM durante el primer año tras el TC). De hecho, hay centros trasplantadores que no realizan BEM en ausencia de sospecha de RA pasado el año. Por otro lado, los valores de strain en este estudio tanto de pacientes con y sin RAC son menores que los obtenidos en nuestras dos cohortes. Este hallazgo se puede justificar en parte por la diferencia de tecnología y software utilizada (GE vs Phillips) como se comentará más adelante.

Sin embargo, cabe destacar un estudio con resultados contrarios a los previamente comentados, en el que no se objetivan diferencias en ninguno de los parámetros de STE (medido con tecnología VVI, Siemens) de forma basal, durante el rechazo ni tras su resolución.⁶⁴ En este estudio se incluyen todos los pacientes asintomáticos con algún tipo de RAC (es decir, incluyen los 1R) a diferencia de nuestro caso. De hecho, en nuestra cohorte, al incluir todos los RAC y compararlos respecto a la ausencia de RAC tampoco encontramos diferencias significativas. Basándonos en la conocida capacidad del strain para detectar disfunción miocárdica de forma más precoz, nuestros resultados irían de acuerdo con el manejo que se realiza en la mayoría de los rechazos leves. La presencia de rechazo leve no requiere tratamiento en general y muchas veces se resuelve de forma espontánea o con ajustes de tratamiento inmunosupresor de fondo. Por ello consideramos que la utilidad del strain debe ser probada en aquellos casos que tenga implicación en el manejo de los pacientes.

Estos estudios demuestran la dificultad de aplicar el STE en la práctica clínica diaria. Son estudios unicéntricos con fines esencialmente investigadores y con hallazgos difícilmente extrapolables en muchas ocasiones. Las cohortes incluidas y la tecnología empleada son heterogéneas, que llevan a hallazgos y determinaciones de puntos de corte diferentes. Por otro lado, las publicaciones sobre el strain de VD en el TC son prometedoras pero escasas^{3,60}, por lo que su utilidad real está todavía por demostrar. Por todo ello es importante el desarrollo de un estudio que supla estas carencias.

El estudio BEMECO está concebido para demostrar la utilidad del STE en la práctica clínica diaria. Este estudio demuestra la disminución del GLSVI y SL pared libre VD con los episodios de $RAC \geq 2R$ durante el primer año tras el TC. Sin embargo, únicamente el

GLSVI se mantuvo de forma independiente asociado a esta complicación en el análisis multivariante. Además, la variable “GLSVI + SL pared libre VD” mantuvo un buen VPN para poder excluir rechazo. Al utilizar puntos de corte alternativos extraídos de las nuevas curvas ROC, se consiguió un VPN todavía mayor (hasta 98,2% de VPN en la variable “GLSVI + SL pared libre VD” y 96% para GLSVI aislado).

Como se puede observar, los resultados de este estudio no son tan favorables como los observados en la cohorte inicial de derivación. Por un lado, se objetiva una disminución en el ABC de ambas variables (0,76 vs 0,66 y 0,75 vs 0,6 para GLSVI y SL pared libre VD respectivamente) así como en la sensibilidad y en el VPN (previamente VPN 100% y actualmente 94,3% para la variable conjunta) que en parte eran esperables y que puede deberse a varias razones como se comentará más adelante, entre las cuales se encuentra el propio diseño del estudio.

La fuerza de este estudio radica en su reflejo de la práctica clínica diaria. Sin embargo, esto lleva invariablemente a una mayor variabilidad en los resultados. Los ecocardiografistas analizaban los estudios localmente (incluyendo el análisis off-line del strain) y se enviaba a HUPH donde se revisaban los estudios y se incluían en la base de datos. Para intentar mitigar la posible heterogeneidad en la medida de STE, se organizó una reunión de ecocardiografistas al inicio del estudio con el fin de homogeneizar el análisis entre los grupos. Además, en los casos en los que el tracking de strain se consideraba inadecuado por el ecocardiografista “central” en HUPH, se volvía a intentar un mejor análisis por parte de cada centro. Sin embargo, no se puede descartar que esto haya tenido un papel en los resultados del estudio.

Por otro lado, el SL pared libre VD no se mantuvo asociado de forma independiente a la presencia de RAC en el análisis multivariante y puede deberse a varias causas. La hipertensión pulmonar en el receptor previo al TC se asocia a fallo de VD (y por tanto de sus parámetros de función) e insuficiencia tricúspide tras el mismo como se ha comentado previamente, de forma independiente a la presencia de rechazo. Además, el VD es la cámara que más sufre tras la cirugía y se producen cambios adaptativos en la contractilidad cardíaca con disminución de la contracción longitudinal tras la misma que se deben tener en cuenta también.²⁹ Finalmente, postulamos que la mayor dificultad de adquisición del plano apical centrado en VD para el SL pared libre VD y su posterior análisis con respecto al del GLSVI puede haber influido en estos resultados. De hecho, hubo más segmentos no analizables en el VD que en el VI, hallazgo que apoya esta idea, si bien la variabilidad interindividual no fue mayor.

Además del GLSVI, en el análisis multivariante se asociaron de forma independiente a la ausencia de $RAC \geq 2R$ dos parámetros asociados a la disfunción diastólica (TRIV y E/E' lateral), que sin embargo tienen limitaciones propias de dichas técnicas (doppler pulsado y doppler tisular respectivamente) previamente comentadas. En el análisis multivariante no se incluyó el TAPSE en el análisis ya que como se comentaba previamente está bien descrita la disfunción del VD medida por TAPSE tras la cirugía extracorpórea (incluyendo el TC) independientemente de la presencia de rechazo, por lo que podía resultar un factor de confusión.²⁹ El GLSVI fue el parámetro mejor relacionado con la ausencia de RAC, por lo que dados estos hallazgos el GLSVI debe ser la variable principal de STE empleada en el manejo no invasivo del RAC.

5.2 INFLUENCIA DEL STE POR LA TECNOLOGÍA UTILIZADA

Comparado con el strain medido por DTI, el STE tiene ventajas ya comentadas que han hecho que sea el método de strain más empleado actualmente. Entre ellas se encuentra que la variabilidad en la medición del STE es menor, pero la variabilidad de las medidas en función de la tecnología empleada ha sido objeto de debate durante los últimos años y ha limitado en parte la generalización de la técnica.

Las primeras publicaciones en este sentido son del inicio de la década anterior, y por tanto con tecnología más arcaica.⁷⁴ De hecho, en 2011 se publica un consenso de la sociedad Europea y Americana de Imagen Cardíaca en el que consideran que la diferencia entre las casas comerciales utilizadas es una limitación para la técnica y reconoce la necesidad de estandarización de ésta para su implementación en la práctica clínica diaria.⁴⁷ Además, se comienza una iniciativa entre las Sociedades científicas y la industria con el objetivo de conseguir esta estandarización.⁸⁸ Tras esto, se publican algunos estudios que advierten de la persistencia de este problema.⁸⁹ En este estudio se incluyen 50 sujetos (con y sin patología) y se analizan con dos casas comerciales. Se vio que la reproducibilidad era alta tanto con la modificación de ecocardiografista como de casa comercial (coeficiente de correlación y coeficiente de correlación intraclassa > 95%) pero que la variación en la medición del GLSVI podía variar desde $\pm 2\%$ hasta $\pm 5\%$ según la modificación en la casa comercial, ecocardiografista o ambos. Esto es importante no sólo en la determinación de si un GLSVI es patológico o no, si no también a la hora de intentar establecer puntos de corte para el manejo clínico de un paciente.

Este aspecto se refleja en un estudio japonés de 2015 que demuestra como incluso la propia actualización del software puede llevar a pequeñas diferencias que deriven en

considerar un paciente por encima o por debajo de un punto de corte determinado.⁵³ Por ejemplo, el GLSVI medio con QLab 9 fue $19,4 \pm 1,86\%$ y con QLab 10 $17,35 \pm 1,95\%$ ($p < 0,001$) y la tasa de reclasificación con Phillips fue de 19%, mayor que en el caso de GE que fue 7%. Este estudio además determina que es mayor la variabilidad de los cambios en casa comercial/software que la derivada del cambio de observador, hallazgo que se ha mantenido en prácticamente todos estudios posteriores.^{52,90,91}

El hecho de que la propia actualización del software puede llevar a cambios significativos en la medición del strain ha sido descrita en otras publicaciones.^{90,91} Por ejemplo, en una de ellas se objetiva una diferencia entre QLab 9 y QLab 10.2 de casi dos puntos, con una media de strain mayor con la última versión ($19,3 \pm 5.8\%$ vs $17.1 \pm 6.0\%$; bias: 2.2%; $P < 0.0001$).⁹⁰ En la literatura no existe una comparación directa de las dos versiones empleadas en nuestro estudio (QLab 7 y Qlab 10), sin embargo es probable que este cambio haya tenido importancia en los resultados de nuestro estudio. A día de hoy se recomienda utilizar la misma tecnología para estudios seriados de un paciente. Sin embargo, la utilización de tecnología nueva en los laboratorios de imagen es inevitable y la realización de estudios con tecnología arcaica resulta de escasa utilidad. Por ello, es necesario el continuo progreso en la estandarización de los parámetros de STE. La continua colaboración entre Sociedades científicas y las casas comerciales han permitido una parcial mejoría en los resultados comparados con los estudios originales y existe optimismo en que la importancia de este aspecto sea cada día menor.^{46,52,91,92} Esto abre la posibilidad a un mayor uso de GLSVI en la práctica clínica y la generalización de la técnica, aunque hoy en día todavía se tiene en cuenta la tecnología utilizada (incluyendo la actualización de software empleada) a la hora de comparar los resultados seriados de los valores de GLSVI.

Este hecho introduce posiblemente una explicación más a la disminución en el VPN observada en esta validación externa. En el estudio se describen puntos de corte alternativos exploratorios dado que se dispone de una cohorte mayor y se ha utilizado una tecnología más novedosa. Con la variable conjunta de strain para los puntos de corte de “GLS VI <18.5% + SL pared libre VD <19.4%” se consigue una Sens 93,9% y un VPN 98,2%, que permite una mayor seguridad en la exclusión de rechazo moderado o severo. Además, se incluyeron otros dos puntos de corte que pudieran ser útiles según cada contexto clínico. De todas formas, estos nuevos puntos de corte son exclusivamente exploratorios y como generador de hipótesis para nuevos estudios en este campo por el grupo investigador.

Dado los resultados globales del estudio, creemos que la mayor utilidad del STE está en pacientes asintomáticos sin signos ni síntomas que orienten a rechazo y con valores absolutos de strain más elevados, en los que el VPN es mayor. Estos pacientes podrían ser considerados de “bajo riesgo” y se podría valorar realizar un manejo no invasivo del RAC con un seguimiento clínico estrecho. Esto puede ser de especial utilidad en centros donde se realizan numerosas BEM cercanas en el tiempo o en pacientes que han tenido dificultades o complicaciones en la realización de BEM. Además, en los casos en los que se mida el STE de forma rutinaria, la evolución de los valores de strain a lo largo del tiempo también puede ser de utilidad para los clínicos. Una marcada caída de los parámetros de STE en valores absolutos, en los que el VPN sea menor, puede alertar al clínico y ser de utilidad como parte del manejo no invasivo del ACR.

5.3 LA BIOPSIA ENDOMIOCÁRDICA COMO “GOLD-STANDARD”

Actualmente la BEM está considerada el “gold-standard” y por lo general, la presencia de $RAC \geq 2R$ en pacientes asintomáticos determina la necesidad de tratamiento. La presencia de un $RA=1R$ frecuentemente se beneficia de ajuste del tratamiento inmunosupresor de fondo y en muchas ocasiones se resuelve en las siguientes BEM sin necesidad de tratamiento adicional.

La BEM es un proceso invasivo, no exento de complicaciones y que empeora la calidad de vida de los pacientes TC.^{16,17,19,20} Esto tendría una relevancia menor si la capacidad diagnóstica de la prueba fuera realmente óptima. Sin embargo, su limitada capacidad diagnóstica junto con el descenso actual en la frecuencia de $RAC \geq 2R$ ha hecho que algunos grupos hayan dudado del beneficio de hacer BEM seriadas en la era actual.⁹⁴

La naturaleza parcheada de un RA limita de forma natural a la BEM ya que la localización de la extracción de muestras en el VD depende exclusivamente de la decisión del hemodinamista que la realiza. Además, esta prueba está ampliamente sujeta a la subjetividad en la evaluación de las muestras y, por tanto, a una mayor variabilidad interobservador. Los estudios CARGO y CARGO II han aportado mucha información sobre este aspecto ya que las BEM eran analizadas por patólogos locales y patólogos centrales.^{15–17,95} En el análisis de las BEM se vio una concordancia del 70% entre ambos grupos, si bien esto era fundamentalmente debido al acuerdo en BEM sin rechazo (grado 0R). En cambio, al aumentar en la graduación del RA el acuerdo disminuía, de tal forma que un RA considerado $\geq 2R$ por un primer patólogo tenía menos de un tercio de posibilidades de ser graduado de forma similar por un segundo patólogo.

Esto hace que la prueba sea menos objetiva diagnosticando rechazo y más objetiva descartándolo, una habilidad que contrasta con la inseguridad de haber tomado piezas de tejido lesionado en las pequeñas muestras de la BEM.¹⁷ Por todo ello, cabe la posibilidad de que falsos positivos de las pruebas diagnósticas no invasivas sean en realidad falsos negativos de la BEM y la prevalencia real de rechazos sea mayor. Esto es de gran importancia ya que las pruebas actuales se basan en el VPN para excluir RA, que a su vez se afecta por la prevalencia del rechazo de cada cohorte. Actualmente, se encuentra en desarrollo un sistema molecular para el análisis de BEM mediante microarrays cuyo objetivo es mejorar los resultados del análisis histológico de las BEM con resultados prometedores pero que todavía debe ser adecuadamente descrito y validado.⁹⁶

5.4 COMPARACIÓN DEL STE CON OTRAS TÉCNICAS DE MANEJO NO INVASIVO DEL RECHAZO

5.4.1 GEP (gene expression profiling)

El Gene expression profiling (GEP) es la única técnica no invasiva ampliamente utilizada y validada en el manejo no invasivo del RA. Se trata de un test no invasivo (AlloMap®) que se basa en el perfil de expresión de células mononucleares en sangre periférica. Cuantifica mediante RT-PCR la expresión de varios genes asociados con rechazo y elabora un score de riesgo en el cual valores mayores corresponden a mayor probabilidad de rechazo.

Esta técnica permitió diferenciar BEM quiescentes (0R según la clasificación de la ISHLT) de aquellas con rechazo moderado o severo ($\geq 2R$) en el estudio estadounidense CARGO.¹⁵ Además, la presencia de scores < 30 después del primer año tras el TC (68% de la población) hacía muy improbable la presencia de $RAC \geq 2R$, con un VPN 99,6%.

En 2016 se publicó el CARGO II, un estudio multicéntrico con participación española que pretendía validar estos resultados iniciales en una cohorte mayor y demostrar que se mantenía la capacidad discriminativa del estudio CARGO original.¹⁶ Se incluyeron 938 pares de BEM-GEP con una prevalencia de $RAC \geq 2R$ del 3,2%. Es importante destacar que era motivo de exclusión el TC < 55 días, tratamiento de RA en los 2 meses anteriores o dosis altas de corticoides (definidas por ≥ 20 mg prednisona al día) en las 3 semanas anteriores, todas ellas situaciones de mayor riesgo para el RA.

El ABC del score GEP para discriminar entre ambos grupos fue de 0,7 y 0,69 para las muestras entre 2-6 meses y > 6 meses tras el TC respectivamente. En ambos grupos se

mantuvo un excelente VPN (98,4% y 98,3%) para un score de 34 (utilizado frecuentemente en clínica como umbral para el rechazo), y aumentó todavía más utilizando scores alternativos. Sin embargo, el valor predictivo positivo (VPP) fue muy bajo con cualquiera de los puntos de corte escogidos (el VPP máximo fue 4,2% para un score de 37).

Finalmente, el estudio IMAGE aplica esta técnica a la práctica clínica diaria como parte de una estrategia no invasiva en el diagnóstico de RA frente al manejo estándar con BEM.

⁹⁷ Se trata de un estudio multicéntrico y prospectivo que incluyó a 602 pacientes con TC estables de bajo riesgo entre los 6 meses y los 5 años previos y se aleatorizó a seguimiento con test de expresión génica frente a BEM. Se realizaron BEM adicionales según la clínica, la ecocardiografía o el score de GEP (en el grupo aleatorizado a seguimiento no invasivo). El objetivo primario fue un combinado de RA con compromiso hemodinámico, muerte y retrasplante.

No hubo diferencias significativas entre ambas estrategias tras 2 años de seguimiento en el objetivo primario (14,5% grupo GEP vs 15,3% grupo BEM; HR con expresión génica 1.04, IC 95% 0,67-1,68) ni se encontraron diferencias en la mortalidad por cualquier causa (6,3% vs 5,5%, p 0,82). El grupo aleatorizado a GEP se sometió a un menor número de BEM por año de seguimiento (0.5 vs 3, p< 0.001) aunque es importante destacar que tan solo el 18% de ellas se realizaron por los datos arrojados en el GEP. Este estudio concluye que en pacientes seleccionados de bajo riesgo con TC >6 meses, una estrategia no invasiva basada en la monitorización de RA con GEP no aumentó los eventos adversos a los dos años y redujo el número de BEM.

Actualmente, esta técnica se recomienda en la guía de seguimiento de pacientes TC de la ISHLT durante el seguimiento no invasivo del RA entre los 6 meses y los 5 años del TC (grado recomendación IIa, nivel de evidencia B)²³ y se encuentra aprobada por la FDA para este mismo fin en pacientes de bajo riesgo, clínicamente estables y con función del injerto preservada.

Los pacientes de estos estudios son de riesgo bajo/intermedio, algo que no permite aplicar de forma universal esta técnica en pacientes TC. De hecho, en el estudio IMAGE, si bien los pacientes incluidos se encontraban entre los 6 meses y 5 años tras el TC, únicamente en torno al 15% se encontraban en el primer año, mientras que el 69% llevaba entre 1 y 3 años trasplantados. Esto es destacable, ya que es un periodo en el que algunos centros ya no hacen BEM por protocolo. A diferencia de éstos, nuestro estudio incluye todas las BEM realizadas durante el primer año tras el TC por lo que el perfil de riesgo de RAC es mayor.

El CARGO II sufre una caída en el ABC al aumentar la cohorte original como ocurre en nuestro caso.¹⁶ Su punto fuerte es el mantenimiento de un alto VPN que permite excluir RA, sin embargo su VPP es muy bajo (máximo 4,3%). Estos hallazgos están influenciados por la baja prevalencia de $RA \geq 2R$ (3,2% en su estudio) que refleja no solo la disminución de rechazos por la mejoría de la inmunosupresión si no también la elección de una cohorte de menor riesgo. Esto es un hallazgo común a la gran mayoría de estudios de manejo no invasivo de RA, con frecuencias de rechazo bajas que influyen los valores de VPP y VPN. También sucede en nuestro caso si bien la prevalencia es mayor (7,4%), posiblemente por no excluir ninguna BEM durante el primer año. Mantenemos un alto VPN (y un VPP mayor que en el CARGO II) que modificando el punto de corte

(y considerando valores razonables tras el TC) aumenta a un 98,2%, observándose también un aumento de la sensibilidad hasta el 93,9%.

5.4.2 Donor-derived cell-free DNA (dd-cfDNA)

Se trata de una técnica más reciente que utiliza DNA libre de células, que se libera de los tejidos o bien de forma fisiológica o patológica por apoptosis o necrosis. La presencia de este tipo de DNA del donante en la sangre periférica del receptor se asoció en un primer momento a RA en pacientes con trasplante de otros órganos sólidos, como el páncreas o el riñón (órgano más estudiado).^{98,99} Esta técnica ha dado buenos resultados en estudios iniciales con TC y puede ser útil en el RMA (a diferencia del AlloMap®). Además, tiene la ventaja de que los niveles circulantes aumentados de forma natural inmediatamente tras el TC, disminuyen rápidamente y permitirían su uso de forma precoz después del mismo.¹⁰⁰⁻¹⁰³ Estos estudios han demostrado una sensibilidad que en algún estudio ha llegado al 100%, aunque con información limitada del VPN y VPP.¹⁰³ Sin embargo, inicialmente tenían la limitación de requerir el genotipo del donante también, lo que lo hace poco práctico y menos económico. Nuevas modalidades de esta técnica solventan este problema y resultan prometedoras.^{104,105} En un reciente estudio multicéntrico americano se objetivó un porcentaje mayor de DNA libre en pacientes con RA (definido como RAC al menos moderado, RMA o rechazo mixto) respecto a aquellos sin RA (0,07% en 2164 muestras en pacientes sin rechazo vs 0,17% en 35 muestras con RA, p 0,005). El ABC fue 0,64 y un punto de corte de 0,2% demostró una Sens del 44% y un VPN del 97% (con un VPP 8,9%). Cabe destacar que esta técnica también demostró utilidad en el RMA, con valores de DNA libres tres veces mayores en aquellos que desarrollaron RMA.¹⁰⁶

5.4.3 Resonancia magnética nuclear (RMN)

La RMN también ha demostrado su utilidad en el RAC. Esta técnica permite no solo conseguir imágenes de alta calidad y resolución, si no también caracterizar los tejidos. Esto puede ser de gran utilidad ya que puede discriminar la presencia de edema, hallazgo frecuente en el rechazo. Por ello, el tiempo T2 ha sido un parámetro muy estudiado. Publicaciones iniciales presentaron estudios en general positivos pero con datos discordantes.^{107,108} En 2015 se publica un estudio que demuestra una relación del tiempo T2 y el volumen telediastólico indexado de VD y la presencia de una BEM positiva. De hecho, la presencia de ambos parámetros mostró una Sens 93%, VPN 98% y VPP 52%.¹⁰⁹ Recientemente se ha publicado un estudio unicéntrico en el que la medición de la fracción de volumen extracelular añadida al tiempo T2 resultaba predictivo de rechazo con área bajo la curva de 0,84.¹¹⁰ Actualmente está en marcha el primer estudio multicéntrico que de consistencia a estos prometedores resultados.¹¹¹

Sin embargo, la RMN es una técnica menos económica y disponible que el Ecocardiograma y con menor inmediatez, por lo que la aplicabilidad de la misma está más restringida e incluso podrían ser técnicas complementarias. Este hecho se ha estudiado en un estudio previamente comentado que analiza de forma conjunta la utilidad de la RMN y el STE. Se centran en este estudio en el T1 Mapping. El tiempo T1 es la única variable que se asocia de forma independiente a cualquier tipo de RA (el STE únicamente encuentra significancia en el análisis multivariante con GLSVI en presencia de RAC=2R). La utilización de ambas técnicas conjuntamente permite alcanzar un 100% de sensibilidad y de VPN para descartar RAC=2R.⁷⁸ Otros estudios recientes aunque todavía unicéntricos y de modesto tamaño publican resultados nuevamente muy prometedores con VPN del 99% empleando la variable de T1 mapping.¹¹²

Estas técnicas son prometedoras, pero tienen una menor disponibilidad y en el caso de las técnicas genómicas se restringen a la identificación o exclusión del rechazo. En cambio, el ecocardiograma es una valiosa herramienta que además da mucha información pronóstica y de manejo en los pacientes TC como puede ser la función del injerto. Ésta es de vital importancia y se puede ver afectada por otras complicaciones como es el caso de la EVI. El Ecocardiograma permite un diagnóstico cardíaco integral y presenta técnicas de utilidad como el strain que permiten ayudar en el manejo no invasivo del RA. Además, la disponibilidad y el escaso coste del Ecocardiograma le permite tener un perfil muy atractivo para su uso en la práctica clínica diaria.

5.5 LIMITACIONES

El presente estudio muestra varias limitaciones:

1. La prevalencia del RA es cada día menor gracias a los avances en la inmunosupresión. Esta tendencia se observa también en nuestra cohorte, con un 7,4% de $RAC \geq 2R$. El VPN y el VPP se ven afectados por este hecho, de tal forma que a menor prevalencia, mayor VPN. Esto ha podido sobrevalorar nuestros resultados como se ha descrito en estudios de diagnóstico no invasivo con el CARGO II o el reciente estudio multicéntrico de análisis de dd-cfDNA.^{16,106}
2. Este estudio no dispone de un core lab central de imagen en el que se analizan los ecocardiogramas. Sin embargo, un ecocardiografista comprobó el adecuado análisis off-line de cada ecocardiograma incluido en el estudio. Si bien este diseño ha podido limitar los resultados positivos del estudio al llevar a una mayor variabilidad, el objetivo de este estudio es demostrar la utilidad del strain en la práctica clínica diaria y por eso no se consideró la creación de un core lab centralizado para el análisis de los estudios.
3. Este estudio se ha realizado con tecnología Phillips QLab 10 (versiones 10.2, 10.3 y 10.5) mientras que la cohorte inicial se realizó con Phillips QLab 7. Como comentado previamente, no se puede descartar que esta diferencia haya tenido un papel en los resultados de nuestro estudio. Se necesita mantener la investigación con el objetivo de estandarizar los valores de STE tanto por casa comercial como por actualización del software.
4. El rechazo mediado por anticuerpos no fue excluido de forma sistemática mediante un protocolo conjunto con detección de anticuerpos y técnicas inmunopatológicas. En ninguna muestra se objetivaron datos histológicos sugestivos de RMA y los hallazgos inmunopatológicos en tres estudios no se

consideraron significativos ni recibieron tratamiento. Sin embargo, no se puede descartar que esto haya modificado ligeramente nuestros resultados.

6 CONCLUSIONES

Del conjunto de datos obtenidos, podemos afirmar que los parámetros de deformación miocárdica son de utilidad en la exclusión del rechazo agudo moderado o severo tras el trasplante cardiaco.

1. La validación interna de la utilidad de los puntos de corte originales mostró resultados positivos. Los puntos de corte de 15,5% para strain longitudinal global del ventrículo izquierdo y 17% para el strain longitudinal de la pared libre de ventrículo derecho mantuvieron un adecuado valor predictivo negativo (93% y 91% respectivamente) para la exclusión de rechazo agudo celular moderado o severo tras el trasplante cardiaco.
2. En la cohorte de validación externa varios parámetros ecocardiográficos clásicos y de deformación miocárdica se asociaron a la presencia de rechazo. En el análisis multivariante fueron predictores independientes de la ausencia de rechazo el strain longitudinal global del ventrículo izquierdo, el tiempo de relajación isovolumétrica y la relación E/E' lateral. El strain longitudinal global del ventrículo izquierdo fue el parámetro asociado con mayor significación.
3. La aplicación de los puntos de corte calculados en la cohorte de derivación mantuvo un buen valor predictivo negativo en la cohorte de validación externa. En concreto, la variable conjunta “strain longitudinal global de ventrículo izquierdo >15,5% + strain longitudinal de la pared libre de ventrículo derecho >17%” presentó un valor predictivo negativo del 94,3%. El strain longitudinal global de ventrículo izquierdo de forma aislada presentó un valor predictivo negativo del 94,1%.

4. Se exploraron varios puntos de corte gracias al mayor tamaño muestral y debido a los cambios tecnológicos. La presencia de un strain longitudinal global del ventrículo izquierdo $>18,5\%$ y un strain longitudinal de la pared libre de ventrículo derecho $>19,4\%$ consiguió una sensibilidad del $93,9\%$ y un valor predictivo negativo de $98,2\%$ para excluir rechazo agudo celular moderado o severo.

7 RESUMEN

Introducción: El trasplante cardiaco (TC) es la terapia de elección la insuficiencia cardiaca terminal. Sin embargo, está asociado a complicaciones entre las que se encuentra el rechazo agudo celular (RAC), que conlleva pérdida de función cardiaca y mayor morbimortalidad. El “gold-standard” para el diagnóstico de esta complicación es la biopsia endomiocárdica (BEM), técnica invasiva no exenta de complicaciones. Por ello, se ha intentado encontrar una alternativa no invasiva a la BEM. Se ha publicado la utilidad del strain por speckle tracking en esta complicación. Existen varias publicaciones con resultados prometedores pero son estudios unicéntricos, heterogéneos en la tecnología empleada y con puntos de corte variables. Uno de estos estudios se realizó en el Hospital Puerta de Hierro y objetivó que unos puntos de corte (valor absoluto) de 15,5% para el strain longitudinal global del ventrículo izquierdo (GLSVI) y 17% para el strain longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho (SL pared libre VD) obtuvieron un 98,8% de valor predictivo negativo (VPN) para descartar rechazo al menos moderado ($RAC \geq 2R$), que alcanzó el 100% al unir ambas variables. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la utilidad del strain en la exclusión del rechazo agudo tras el TC, en primer lugar mediante una validación interna y posteriormente en una validación externa con centros nacionales que emplean similar tecnología.

Métodos: Se realizó una primera validación interna en el Hospital Puerta de Hierro incluyendo de forma consecutiva los pacientes trasplantados cardiacos durante 18 meses. En una segunda fase se realizó una validación externa (proyecto BEMECO). Se llevó a cabo un estudio prospectivo multicéntrico de 7 centros trasplantadores en España que incluyó durante un año a todos los pacientes que sobrevivieron al menos hasta la primera BEM. Se incluyeron BEM a los 15 días, al mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses y 12 meses tras el TC así como BEM de control tras un $RAC \geq 2R$. Las BEM fueron analizadas por

anatomopatólogos locales. Se realizaron ecocardiogramas los mismos días de las BEM con la finalidad de comparar ambas técnicas. Los ecocardiografistas locales de cada centro, ciegos a los resultados de la BEM, analizaron tanto parámetros ecocardiográficos clásicos como los parámetros de deformación miocárdica. Los resultados de ambas técnicas se enviaron al Hospital Puerta de Hierro. Los Ecocardiogramas enviados por cada centro fueron supervisados por un ecocardiografista central que comprobó el adecuado análisis de los parámetros de strain.

Resultados: En la validación interna se incluyeron 21 pacientes y 148 pares de BEM y ecocardiogramas. La presencia de $RAC \geq 2R$ fue del 12,8% (19 BEM). El VPN para GLSVI y SL pared libre VD fue del 90,7% y 92,8% respectivamente. En la validación externa se incluyeron 99 pacientes con un total de 501 BEM y ETT disponibles para el análisis. Se objetivó $RAC \geq 2R$ en 37 estudios (7,4% de BEM). Los valores de GLSVI y SL pared libre VD fueron significativamente menores durante los episodios de $RAC \geq 2R$ (GLSVI $16,1\% \pm 3,4$ vs $17,5\% \pm 3$, $p 0,01$ y SL pared libre VD $18\% \pm 3,9$ vs $19,5\% \pm 3,4$, $p 0,02$ en estudios con $RAC \geq 2R$ vs $RAC < 2R$). Sin embargo, en el análisis multivariante únicamente el GLSVI, el tiempo de relajación isovolumétrica y la relación E/E' lateral permanecieron de forma independiente asociados a la ausencia de $RAC \geq 2R$, siendo el GLSVI el parámetro asociado con mayor significación. La aplicación de los puntos de corte de la cohorte original obtuvo un VPN de 94,1% para GLSVI y 94,3% para la variable conjunta “GLSVI $< 15,5\%$ y SL pared libre VD $< 17\%$ ”. El área bajo la curva ROC de GLSVI y SL pared libre VD fue 0,66 y 0,6 respectivamente. La creación de nuevos puntos de corte derivados de una cohorte mayor y con tecnología más novedosa permitió aumentar la sensibilidad y el VPN de los mismos al 93,9% y 98,2% al aplicar los puntos de corte de “GLSVI $> 18,5\%$ y SL pared libre VD $> 19,4\%$ ”.

Conclusión: Los parámetros de deformación miocárdica resultan de utilidad en el rechazo tras el TC. En la validación interna inicial se mantuvo un adecuado VPN para descartar esta complicación. La posterior validación externa analiza por primera vez de forma multicéntrica la utilidad del strain en esta entidad. Este estudio demuestra la disminución significativa de los parámetros de deformación miocárdica durante los episodios de rechazo y el GLSVI se mantuvo como predictor independiente de la ausencia de rechazo en el análisis multivariante. La aplicación de los puntos de corte de la cohorte original mantuvo un elevado VPN (94,3% en la variable conjunta GLSVI +SL pared libre VD”) para excluir $RAC \geq 2R$. El strain, especialmente el GLSVI, puede ser de utilidad en el manejo no invasivo del RAC tras el TC en la práctica clínica diaria, especialmente en pacientes estables, sin otros datos que orienten a rechazo y con valores absolutos de strain mayores, en los que el VPN es más elevado.

8 ANEXOS

ANEXO 1: PROTOCOLO DE BIOPSIAS ENDOMIOCÁRDICAS BEMECO

BIOPSIAS-ECOCARDIOGRAMAS PROGRAMADAS		
1° BEM (10-15 días)	FECHA	<input type="checkbox"/> 0R <input type="checkbox"/> 1R (1A/1B/2) <input type="checkbox"/> 2R (3A) <input type="checkbox"/> 3R (3B/4)
2° BEM (1° mes)	FECHA	<input type="checkbox"/> 0R <input type="checkbox"/> 1R (1A/1B/2) <input type="checkbox"/> 2R (3A) <input type="checkbox"/> 3R (3B/4)
3° BEM (2° mes)	FECHA	<input type="checkbox"/> 0R <input type="checkbox"/> 1R (1A/1B/2) <input type="checkbox"/> 2R (3A) <input type="checkbox"/> 3R (3B/4)
4° BEM (3° mes)	FECHA	<input type="checkbox"/> 0R <input type="checkbox"/> 1R (1A/1B/2) <input type="checkbox"/> 2R (3A) <input type="checkbox"/> 3R (3B/4)
5° BEM (6ª mes)	FECHA	<input type="checkbox"/> 0R <input type="checkbox"/> 1R (1A/1B/2) <input type="checkbox"/> 2R (3A) <input type="checkbox"/> 3R (3B/4)
6° BEM (anual)	FECHA	<input type="checkbox"/> 0R <input type="checkbox"/> 1R (1A/1B/2) <input type="checkbox"/> 2R (3A) <input type="checkbox"/> 3R (3B/4)

** Cada centro seguirá su protocolo local de despistaje de rechazo humoral.

**Se incluirán adicionalmente las BEM de control tras un rechazo al menos moderado.

ANEXO 2: PROTOCOLO ECOCARDIOGRAMA BEMECO

Identificación (centro/nº de paciente):

Número de Ecocardiograma-BEM:

Fecha:

Edad: Sexo:

Altura: Peso:

INSTRUCCIONES GENERALES para la adquisición de las imágenes:

- Utilización de armónico y centrar el foco en la región de interés.
- Ajustar frame rate (FR) en torno a 50 frames/sg.
- Imágenes de cine (modo 2D y doppler color): adquirir tres ciclos consecutivos con buena señal del ECG (se deben evitar latidos extrasistólicos)
- Imágenes en Modo M y Doppler tisular: se debe emplear velocidad 75 mm/sec y volumen muestral 3-5 mm.
- Adquisición de Speckle: tres ciclos consecutivos con zoom en ventrículo estudiado. Aumentar la ganancia y desactivar el modo Xres, con FR 55-75 frames/sg.

PLANOS ECOCARDIOGRÁFICOS:

A. PARAESTERNAL EJE LARGO:

- Modo 2D del plano (cine: 3 latidos).
- Modo M/2D (según orientación del VI) con la medición de las dimensiones y grosores del ventrículo izquierdo (DTDVI, DTSVI, SIV, PPVI). (Enviar imágenes congeladas).
- Doppler color: valoración de insuficiencia mitral y aórtica. (cine: 3 latidos).

B. PLANO APICAL 4 cámaras:

- Modo 2D del plano (cine: 3 latidos).
- Zoom del VI: medición de VTDVI, VTSVI y FEVI. (enviar imágenes congeladas)

- Doppler color: valoración de insuficiencia mitral. (cine: 3 latidos). Realizar medidas habituales de valoración de IM en IM III-IV y enviar imágenes congeladas.
- Doppler pulsado patrón de llenado mitral. Medición de onda E, onda A y TDE. (enviar imagen congelada)
- Doppler pulsado entre el tracto de salida de VI y valvas mitrales para medir el TRIV (enviar imagen congelada).
- Doppler tisular en anillo medial y lateral de ventrículo izquierdo para medición de la onda E'. (enviar imagen congelada).
- **SPECKLE: Zoom de VI con aumento de la ganancia y desactivación de modo XRes. (cine: 3 latidos, evitar latidos extrasistólicos)**

C. PLANO APICAL 4 CÁMARAS centrado en VD:

- Modo 2D del plano centrado en VD (cine 3 latidos).
- Zoom en el VD: medición de área telediastólica y telesistólica (para cálculo de FAC) y diámetros de eje corto y largo (RV1 y VR3) (enviar imágenes congeladas)
- Modo M: anillo lateral tricúspide con medición del TAPSE. (enviar imagen congelada)
- Doppler tisular: anillo lateral tricúspide con medición onda S' DTI. (imagen congelada).
- Doppler color: valoración de insuficiencia tricúspide (cine: 3 latidos). Realizar medidas habituales de valoración de IT en IT III-IV y enviar imágenes congeladas.
- Doppler continuo: flujo de insuficiencia tricúspide con la medición de la PSVD. (enviar imagen congelada).
- **SPECKLE: Zoom de VD con aumento de la ganancia y desactivación de modo XRes (cine: 3 latidos, evitar latidos extrasistólicos)**

D. PLANO APICAL 2 cámaras:

- Modo 2D del plano (cine 3 latidos).
- **SPECKLE: Zoom de VI con aumento de la ganancia y desactivación de modo XRes. (cine: 3 latidos, evitar latidos extrasistólicos)**

E. PLANO APICAL 5 cámaras:

- Doppler color: valoración de la válvula aórtica (cine: 3 latidos). Realizar medidas habituales de valoración de IAO en IAO III-IV y enviar imágenes congeladas.
- Doppler pulsado en el TSVI para medición de la VTI a este nivel (imagen congelada). Medición desde la R-final de la eyección de flujo a través de válvula aórtica (cálculo al cierre valvular aórtico) y medición de R-R.

F. PLANO APICAL 3 cámaras:

- Doppler color: valoración de la insuficiencia mitral y aórtica (cine: 3 latidos).

G. PLANO SUBCOSTAL

- Modo 2D que incluya las 4 cavidades: medición del grosor de VD, valoración y cuantificación del derrame pericárdico. (enviar imagen congelada)
- Modo M (alternativamente 2D en caso de dificultad) para valorar la vena cava inferior y sus cambios inspiratorios. (enviar imágenes congeladas)

Enviar en formato DICOM todas las imágenes de cada estudio a HUPH e incluir el análisis off-line de las variables de speckle-tracking.

ANEXO 3. PROTOCOLO RECOGIDA DE VARIABLES CLÍNICAS BEMECO

Nº IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE:					
CENTRO HOSPITALARIO:					
FECHA DE NACIMIENTO:					
FECHA DE TRASPLANTE CARDIACO:					
FECHA BEM-ECO AL AÑO					
VARIABLES CLÍNICAS					
SEXO: <input type="checkbox"/> HOMBRE <input type="checkbox"/> MUJER					
HTA: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO					
DM: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO					
DISLIPEMIA: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO					
FUMADOR: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO					
HTA postrasplante: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO					
ETIOLOGÍA TRASPLANTE: <input type="checkbox"/> MIOCARDIOPATÍA DILATADA IDIOPATICA/FAMILIAR <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> MIOCARDIOPATÍA DILATADA ISQUÉMICA <input type="checkbox"/> MIOCARDIOPATÍA VALVULAR <input type="checkbox"/> SÍNDROME CORONARIO AGUDO/SHOCK CARDIOGÉNICO <input type="checkbox"/> OTROS (definir:.....)					
TIEMPO CEC:					
TIEMPO ISQUEMIA:					
EDAD DONANTE:					
ASISTENCIA PRETRASPLANTE (en caso afirmativo, tipo de asistencia empleada):					
SEGUIMIENTO DE EVI:					
VARIABLES CATETERISMO DERECHO PRETRASPLANTE					
PAPs	PAPm	PAPd	GTP	PCP	RESISTENCIAS

9 BIBLIOGRAFÍA

1. Hunt SA. Taking Heart — Cardiac Transplantation Past, Present, and Future. *N Engl J Med* 2006;355(3):231–5.
2. Goirigolzarri Artaza J, Mingo Santos S, Larrañaga JM, Osa A, Sutil-Vega M, Ruiz Ortiz M, et al. Validation of the usefulness of 2-dimensional strain parameters to exclude acute rejection after heart transplantation: a multicenter study. [published online ahead of print, 2020 Mar 20]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;S1885-5857(20)30071-2. doi:10.1016/j.rec.2020.01.012
3. Mingo-Santos S, Moñivas-Palomero V, Garcia-Lunar I, Mitroi CD, Goirigolzarri-Artaza J, Rivero B, et al. Usefulness of Two-Dimensional Strain Parameters to Diagnose Acute Rejection after Heart Transplantation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(10):1149–56.
4. Moñivas Palomero V, Mingo Santos S, Goirigolzarri Artaza J, Rodriguez Gonzalez E, Restrepo Córdoba MA, Jiménez Sanchez D, et al. Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Heart Transplant Patients: Two-Year Follow-Up of Right and Left Ventricular Function. *Echocardiography*. 2016;33(5):703–13.
5. K Khush K, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D, Kucheryavaya AY, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report-2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2018;37(10):1155–68.
6. González-Vílchez F, Almenar-Bonet L, Crespo-Leiro MG, Segovia-Cubero J, González-Costello J, Arizón del Prado JM, et al. Spanish Heart Transplant Registry. 30th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working

- Group on Heart Failure (1984-2018). *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(11):954–62.
7. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, Ensminger SM, Hiemann NE, Kobashigawa JA, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *J Heart Lung Transplant* 2010;29(7):717–27.
 8. Subherwal S, Kobashigawa JA, Cogert G, Patel J, Espejo M, Oeser B. Cardiac Transplantation. *Transplant Proc*. 2004;3172:3171–2.
 9. Crespo Leiro MG, Bonet LA, Alonso-Pulpón L, Campreciós M, Castillo JJC, Galván LDLF, et al. Conferencia de consenso de los grupos Españoles de trasplante cardiaco. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2007;7(B).
 10. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, Berry GJ, Boehler A, Burke MM, et al. Revision of the 1996 Working Formulation for the Standardization of Nomenclature in the Diagnosis of Heart Rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(12):1229–42.
 11. Manfredini V, Leone O, Agostini V, Potena L. Antibody-mediated rejection in heart transplantation: New developments and old uncertainties. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017;22(3):207–14.
 12. Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM, Reichenspurner H, Angelini A, Berry G, et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(3):252–69.
 13. Colvin MM, Cook JL, Chang P, Francis G, Hsu DT, Kiernan MS, et al. Antibody-Mediated Rejection in Cardiac Transplantation: Emerging Knowledge in Diagnosis and Management Vol. 131, *Circulation*. 2015. 1608–1639 p.
 14. Berry GJ, Burke MM, Andersen C, Bruneval P, Fedrigo M, Fishbein MC, et al. The 2013 international society for heart and lung transplantation working formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of

- antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2013;32(12):1147–62.
15. Deng MC, Eisen HJ, Mehra MR, Billingham M, Marboe CC, Berry G, et al. Noninvasive discrimination of rejection in cardiac allograft recipients using gene expression profiling. *Am J Transplant*. 2006;6(1):150–60.
 16. Crespo-Leiro MG, Stypmann J, Schulz U, Zuckermann A, Mohacsi P, Bara C, et al. Clinical usefulness of gene-expression profile to rule out acute rejection after heart transplantation: CARGO II. *Eur Heart J*. 2016;37(33):2591–601.
 17. Crespo-Leiro MG, Zuckermann A, Bara C, Mohacsi P, Schulz U, Boyle A, et al. Concordance among pathologists in the second Cardiac Allograft Rejection Gene Expression Observational Study (CARGO II). *Transplantation* 2012;94(11):1172–7.
 18. From AM, Maleszewski JJ, Rihal CS. Current status of endomyocardial biopsy. *Mayo Clin Proc* 2011;86(11):1095–102.
 19. Aziz TM, Saad R a, Burgess MI, Campbell CS, Yonan N a. Clinical significance of tricuspid valve dysfunction after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2002;21(10):1101–8.
 20. Wong RC-C, Abrahams Z, Hanna M, Pangrace J, Gonzalez-Stawinski G, Starling R, et al. Tricuspid Regurgitation After Cardiac Transplantation: An Old Problem Revisited. *J Heart Lung Transplant* 2008;27(3):247–52.
 21. Chan MCY, Giannetti N, Kato T, Kornbluth M, Oyer P, Valantine HA, et al. Severe tricuspid regurgitation after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20(7):709–17.
 22. Huddleston CB, Rosenbloom M, Goldstein JA, Pasque MK. Biopsy-induced tricuspid regurgitation after cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg*

- 1994;57(4):832–6; discussion 836–7.
23. Costanzo MR, Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010;29(8):914–56.
 24. Badano LP, Miglioranza MH, Edvardsen T, Colafranceschi AS, Muraru D, Bacal F, et al. European Association of Cardiovascular Imaging/Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology recommendations for the use of cardiac imaging to assess and follow patients after heart transplantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(9):919–48.
 25. Goland S, Siegel RJ, Burton K, De Robertis MA, Rafique A, Schwarz E, et al. Changes in left and right ventricular function of donor hearts during the first year after heart transplantation. *Heart*. 2011;97(20):1681–6.
 26. StGoar FG, Gibbons R, Schnittger I, Valantine HA, Popp RL. Left ventricular diastolic function. Doppler echocardiographic changes soon after cardiac transplantation. *Circulation* 1990;82(3):872–8.
 27. Wahl A, Feller M, Wigger E, Tanner H, Stoupis C, Carrel T, et al. Pretransplant pulmonary hypertension and long-term allograft right ventricular function. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2010;37(1):61–7.
 28. Chang PP, Longenecker JC, Wang N-Y, Baughman KL, Conte J V, Hare JM, et al. Mild vs severe pulmonary hypertension before heart transplantation: different effects on posttransplantation pulmonary hypertension and mortality. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(8):998–1007.
 29. Raina A, Vaidya A, Gertz ZM, Susan Chambers, Forfia PR. Marked changes in right ventricular contractile pattern after cardiothoracic surgery: Implications for post-surgical assessment of right ventricular function. *J Heart Lung Transplant*.

- 2013;32(8):777–83.
30. Mastouri R, Batres Y, Lenet A, Gradus-Pizlo I, O'Donnell J, Feigenbaum H, et al. Frequency, time course, and possible causes of right ventricular systolic dysfunction after cardiac transplantation: A single center experience. *Echocardiography*. 2013;30(1):9–16.
 31. Doutreleau S, Talha S, Di Marco P, Lebourg F, Rouyer O, Geny B. Does Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) or Systolic Velocity (Sm) Allow an Easier Determination of Right Ventricular Function After Heart Transplantation? *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(3):302–3.
 32. Bhatia SJS, Kirshenbaum JM, Shemin RJ, Cohn LH, Collins JJ, Di Sesa VJ, et al. Time course of resolution of pulmonary hypertension and right ventricular remodeling after orthotopic cardiac transplantation. *Circulation*. 1987;76(4):819–26.
 33. Ciliberto GR, Anjos MC, Gronda E, Bonacina E, Danzi G, Colombo P, et al. Significance of pericardial effusion after heart transplantation. *Am J Cardiol*. 1995;76(4):297–300.
 34. Sun JP, Abdalla IA, Asher CR, Greenberg NL, Popović ZB, Taylor DO, et al. Non-invasive evaluation of orthotopic heart transplant rejection by echocardiography. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(2):160–5.
 35. Ciliberto GR, Mascarello M, Gronda E, Bonacina E, Anjos MC, Danzi G, et al. Acute rejection after heart transplantation: noninvasive echocardiographic evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1994;23(5):1156–61.
 36. Palka P, Lange A, Galbraith A, Duhig E, Clarke BE, Parsonage W, et al. The role of left and right ventricular early diastolic Doppler tissue echocardiographic indices in the evaluation of acute rejection in orthotopic heart transplant. *J Am Soc*

- Echocardiogr 2005;18(2):107–15.
37. Stengel SM, Allemann Y, Zimmerli M, Lipp E, Kucher N, Mohacsi P, et al. Doppler tissue imaging for assessing left ventricular diastolic dysfunction in heart transplant rejection. *Heart* 2001;86(4):432–7.
 38. Desruennes M, Solis E, Cabrol A, Leger P, Chomette G, Corcos T, et al. Doppler echocardiography: an excellent noninvasive method for the detection of acute cardiac allograft rejection. *Transplant Proc* 1989;21(4):3634–8.
 39. Valantine HA, Yeoh TK, Gibbons R, McCarthy P, Stinson EB, Billingham ME, et al. Sensitivity and specificity of diastolic indexes for rejection surveillance: temporal correlation with endomyocardial biopsy. *J Heart Lung Transplant*;10(5 Pt 1):757–65.
 40. Mena C, Wencker D, Krumholz HM, McNamara RL. Detection of heart transplant rejection in adults by echocardiographic diastolic indices: a systematic review of the literature. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19(10):1295–300.
 41. Dandel M, Hetzer R. Post-transplant surveillance for acute rejection and allograft vasculopathy by echocardiography: Usefulness of myocardial velocity and deformation imaging. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(2):117–31.
 42. Dandel M, Hummel M, Müller J, Wellnhofer E, Meyer R, Solowjowa N, et al. Reliability of tissue Doppler wall motion monitoring after heart transplantation for replacement of invasive routine screenings by optimally timed cardiac biopsies and catheterizations. *Circulation* 2001;104(12 Suppl 1):I184-91.
 43. Ambrosi P, Macé L, Habib G. Predictive value of E/A and E/E' Doppler indexes for cardiac events in heart transplant recipients. *Clin Transplant*. 2016;30(8):959–63.
 44. Bansal M, Kasliwal RR. How do i do it? Speckle-tracking echocardiography.

- Indian Heart J 2013;65(1):117–23.
45. Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: Basic principles. *Heart*. 2010;96(9):716–22.
 46. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):1–11.
 47. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese society of echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(3):167–205.
 48. Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(8):1043–56.
 49. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: A meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(2):185–91.
 50. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(3):233–71.
 51. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, Frantz RP, Pellicka PA, Oh JK, et al. Reference values for right ventricular strain in patients without cardiopulmonary disease: A prospective evaluation and meta-analysis. *Echocardiography*. 2015;32(5):787–96.
 52. Farsalinos KE, Daraban AM, Ünlü S, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU. Head-to-

- Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine Different Vendors: The EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(10):1171–81.
53. Nagata Y, Takeuchi M, Mizukoshi K, Wu VCC, Lin FC, Negishi K, et al. Intervendor variability of two-dimensional strain using vendor-specific and vendor-independent software. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28(6):630–41.
 54. Castel AL, Szymanski C, Delelis F, Levy F, Menet A, Mailliet A, et al. Prospective comparison of speckle tracking longitudinal bidimensional strain between two vendors. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014;107(2):96–104.
 55. Amzulescu MS, De Craene M, Langet H, Pasquet A, Vancraeynest D, Pouleur AC, et al. Myocardial strain imaging: review of general principles, validation, and sources of discrepancies. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(6):605–19.
 56. Muraru D, Niero A, Rodriguez-Zanella H, Cherata D, Badano L. Three-dimensional speckle-tracking echocardiography: Benefits and limitations of integrating myocardial mechanics with three-dimensional imaging. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8(1):101–17.
 57. Saleh HK, Villarraga HR, Kane GC, Pereira NL, Raichlin E, Yu Y, et al. Normal left ventricular mechanical function and synchrony values by speckle-tracking echocardiography in the transplanted heart with normal ejection fraction. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(6):652–8.
 58. Syeda B, Hfer P, Pichler P, Vertesich M, Bergler-Klein J, Roedler S, et al. Two-dimensional speckle-tracking strain echocardiography in long-term heart transplant patients: A study comparing deformation parameters and ejection fraction derived from echocardiography and multislice computed tomography. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(7):490–6.

59. Pichler P, Binder T, Höfer P, Bergler-Klein J, Goliasch G, Lajic N, et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography in heart transplant patients: Three-year follow-up of deformation parameters and ejection fraction derived from transthoracic echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(2):181–6.
60. Barakat AF, Sperry BW, Starling RC, Mentias A, Popovic ZB, Griffin BP, et al. Prognostic Utility of Right Ventricular Free Wall Strain in Low Risk Patients After Orthotopic Heart Transplantation. *Am J Cardiol* 2017;119(11):1890–6.
61. Ingvarsson A, Werther Evaldsson A, Waktare J, Nilsson J, Smith GJ, Stagmo M, et al. Normal Reference Ranges for Transthoracic Echocardiography Following Heart Transplantation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;1–12.
62. Ruiz Ortiz M, Peña ML, Mesa D, Delgado M, Romo E, Santisteban M, et al. Impact of asymptomatic acute cellular rejection on left ventricle myocardial function evaluated by means of two-dimensional speckle tracking echocardiography in heart transplant recipients. *Echocardiography*. 2015;32(2):229–37.
63. Clemmensen TS, Løgstrup BB, Eiskjær H, Poulsen SH. Serial changes in longitudinal graft function and implications of acute cellular graft rejections during the first year after heart transplantation. *Eur Hear J – Cardiovasc Imaging* 2016;17(2):184–93.
64. Ambardekar A V., Alluri N, Patel AC, Lindenfeld J, Dorosz JL. Myocardial strain and strain rate from speckle-tracking echocardiography are unable to differentiate asymptomatic biopsy-proven cellular rejection in the first year after cardiac transplantation. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28(4):478–85.
65. Sarvari SI, Gjesdal O, Gude E, Arora S, Andreassen AK, Gullestad L, et al. Early

- postoperative left ventricular function by echocardiographic strain is a predictor of 1-year mortality in heart transplant recipients. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25(9):1007–14.
66. Kobayashi Y, Sudini NL, Rhee JW, Aymami M, Moneghetti KJ, Bouajila S, et al. Incremental Value of Deformation Imaging and Hemodynamics Following Heart Transplantation: Insights From Graft Function Profiling. *JACC Heart Fail*. 2017;5(12):930–9.
 67. Eroglu E, Herbots L, Van Cleemput J, Droogne W, Claus P, D’hooge J, et al. Ultrasonic strain/strain rate imaging - A new clinical tool to evaluate the transplanted heart. *Eur J Echocardiogr*. 2005;6(3):186–95.
 68. Romano G, Raffa GM, Licata P, Tuzzolino F, Baravoglia CH, Sciacca S, et al. Can multiple previous treatment-requiring rejections affect biventricular myocardial function in heart transplant recipients? A two-dimensional speckle-tracking study. *Int J Cardiol* 2016;209(2016):54–6.
 69. Antończyk K, Niklewski T, Antończyk R, Zakliczyński M, Zembala M, Kukulski T. Evaluation of the Graft Mechanical Function Using Speckle-Tracking Echocardiography During the First Year After Orthotropic Heart Transplantation. *Ann Transplant*. 2018;23:554–60.
 70. Marciniak A, Eroglu E, Marciniak M, Sirbu C, Herbots L, Droogne W, et al. The potential clinical role of ultrasonic strain and strain rate imaging in diagnosing acute rejection after heart transplantation. *Eur J Echocardiogr*. 2007;8(3):213–21.
 71. Kato TS, Oda N, Hashimura K, Hashimoto S, Nakatani T, Ueda HI, et al. Strain rate imaging would predict sub-clinical acute rejection in heart transplant recipients. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2010;37(5):1104–10.
 72. Sato T, Kato TS, Kamamura K, Hashimoto S, Shishido T, Mano A, et al. Utility

- of left ventricular systolic torsion derived from 2-dimensional speckle-tracking echocardiography in monitoring acute cellular rejection in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(5):536–43.
73. Tseng AS, Gorski US, Barros-Gomes S, Miller FA, Pellikka PA, Clavell AL, et al. Use of speckle-tracking echocardiography-derived strain and systolic strain rate measurements to predict rejection in transplant hearts with preserved ejection fraction. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):1–6.
 74. Elkaryoni A, Ellakany K, Altibi AM, Okasha O, Abdelkarim I, Nanda N. Global Longitudinal Strain Assessment of the Left Ventricle By Speckle Tracking Echocardiography Detects Acute Cellular Rejection in Orthotopic Heart Transplant Recipients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(9):1622.
 75. Sera F, Kato TS, Farr M, Russo C, Jin Z, Marboe CC, et al. Left ventricular longitudinal strain by speckle-tracking echocardiography is associated with treatment-requiring cardiac allograft rejection. *J Card Fail* 2014;20(5):359–64.
 76. Clemmensen TS, Løgstrup BB, Eiskjær H, Høyer S, Poulsen SH. The long-term influence of repetitive cellular cardiac rejections on left ventricular longitudinal myocardial deformation in heart transplant recipients. *Transpl Int*. 2015;28(4):475–84.
 77. Clemmensen TS, Løgstrup BB, Eiskjær H, Poulsen SH. Changes in longitudinal myocardial deformation during acute cardiac rejection: The clinical role of two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28(3):330–9.
 78. Sade LE, Hazirolan T, Kozan H, Ozdemir H, Hayran M, Eroglu S, et al. T1 Mapping by Cardiac Magnetic Resonance and Multidimensional Speckle-

- Tracking Strain by Echocardiography for the Detection of Acute Cellular Rejection in Cardiac Allograft Recipients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12 (8 Pt 2):1601-1614.
79. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, Leprince P, Esmailian F, Luu M, et al. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014;33(4):327–40.
 80. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29(4):277–314.
 81. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23(7):685–713.
 82. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32(1):1–64.
 83. Radovancevic B, Konuralp C, Vrtovec B, Radovancevic R, Thomas CD, Zaqqqa M, et al. Factors predicting 10-year survival after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(2):156–9.
 84. Stengel SM, Allemann Y, Zimmerli M, Lipp E, Kucher N, Mohacsi P, et al. Doppler tissue imaging for assessing left ventricular diastolic dysfunction in heart transplant rejection. *Heart* 2001;86(4):432–7.

85. Clemmensen TS, Eiskjær H, Løgstrup BB, Ilkjær LB, Poulsen SH. Left ventricular global longitudinal strain predicts major adverse cardiac events and all-cause mortality in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2017;36(5):567–76.
86. Barakat AF, Sperry BW, Starling RC, Mentias A, Popovic ZB, Griffin BP, et al. Prognostic Utility of Right Ventricular Free Wall Strain in Low Risk Patients After Orthotopic Heart Transplantation. *Am J Cardiol* 2017;119(11):1890–6.
87. Nelson MR, Hurst RT, Raslan SF, Cha S, Wilansky S, Lester SJ. Echocardiographic measures of myocardial deformation by speckle-tracking technologies: the need for standardization? *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25(11):1189–94.
88. Thomas JD, Badano LP. EACVI-ASE-industry initiative to standardize deformation imaging: a brief update from the co-chairs. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14(11):1039–40.
89. Costa SP, Beaver TA, Rollor JL, Vanichakarn P, Magnus PC, Palac RT. Quantification of the variability associated with repeat measurements of left ventricular two-dimensional global longitudinal strain in a real-world setting. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27(1):50–4.
90. Castel A-L, Menet A, Ennezat P-V, Delelis F, Le Goffic C, Binda C, et al. Global longitudinal strain software upgrade: Implications for intervender consistency and longitudinal imaging studies. *Arch Cardiovasc Dis* 2016;109(1):22–30.
91. Yang H, Marwick TH, Fukuda N, Oe H, Saito M, Thomas JD, et al. Improvement in strain concordance between two major vendors after the strain standardization initiative. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28(6):642-648.e6.
92. D’hooge J, Barbosa D, Gao H, Claus P, Prater D, Hamilton J, et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography: Standardization efforts based on

- synthetic ultrasound data. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(6):693–701.
93. Wong RC-C, Abrahams Z, Hanna M, Pangrace J, Gonzalez-Stawinski G, Starling R, et al. Tricuspid regurgitation after cardiac transplantation: an old problem revisited. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(3):247–52.
 94. Hamour IM, Burke MM, Bell AD, Panicker MG, Banerjee R, Banner NR. Limited Utility of Endomyocardial Biopsy in the First Year after Heart Transplantation. *Transplantation* 2008;85(7):969–74.
 95. Marboe CC, Billingham M, Eisen H, Deng MC, Baron H, Mehra M, et al. Nodular endocardial infiltrates (Quilty lesions) cause significant variability in diagnosis of ISHLT Grade 2 and 3A rejection in cardiac allograft recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(7 SUPPL.):219–26.
 96. Halloran PF, Potena L, Van Huyen J-PD, Bruneval P, Leone O, Kim DH, et al. Building a tissue-based molecular diagnostic system in heart transplant rejection: The heart Molecular Microscope Diagnostic (MMDx) System. *J Heart Lung Transplant* 2017;36(11):1192–200.
 97. Pham MX, Teuteberg JJ, Kfoury AG, Starling RC, Deng MC, Cappola TP, et al. Gene-Expression Profiling for Rejection Surveillance after Cardiac Transplantation. *N Engl J Med* 2010;362(20):1890–900.
 98. Gadi VK, Nelson JL, Boespflug ND, Guthrie KA, Kuhr CS. Soluble donor DNA concentrations in recipient serum correlate with pancreas-kidney rejection. *Clin Chem* 2006;52(3):379–82.
 99. Garcia Moreira V, Prieto Garcia B, Baltar Martin JM, Ortega Suarez F, Alvarez F V. Cell-Free DNA as a Noninvasive Acute Rejection Marker in Renal Transplantation. *Clin Chem* 2009;55(11):1958–66.
 100. Snyder TM, Khush KK, Valentine HA, Quake SR. Universal noninvasive

- detection of solid organ transplant rejection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(15):6229–34.
101. Daly KP. Circulating donor-derived cell-free DNA: a true biomarker for cardiac allograft rejection? *Ann Transl Med*. 2015;3(4):47.
 102. De Vlaminck I, Valantine HA, Snyder TM, Strehl C, Cohen G, Luikart H, et al. Circulating Cell-Free DNA Enables Noninvasive Diagnosis of Heart Transplant Rejection. *Sci Transl Med* 2014;6(241):241ra77-241ra77.
 103. Hidestrand M, Tomita-Mitchell A, Hidestrand PM, Oliphant A, Goetsch M, Stamm K, et al. Highly sensitive noninvasive cardiac transplant rejection monitoring using targeted quantification of donor-specific cell-free deoxyribonucleic acid. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(12):1224–6.
 104. Grskovic M, Hiller DJ, Eubank LA, Sninsky JJ, Christopherson C, Collins JP, et al. Validation of a Clinical-Grade Assay to Measure Donor-Derived Cell-Free DNA in Solid Organ Transplant Recipients. *J Mol Diagnostics* 2016;18(6):890–902.
 105. Beck J, Bierau S, Balzer S, Andag R, Kanzow P, Schmitz J, et al. Digital Droplet PCR for Rapid Quantification of Donor DNA in the Circulation of Transplant Recipients as a Potential Universal Biomarker of Graft Injury. *Clin Chem* 2013;59(12):1732–41.
 106. Khush KK, Patel J, Pinney S, Kao A, Alharethi R, DePasquale E, et al. Noninvasive detection of graft injury after heart transplant using donor-derived cell-free DNA: A prospective multicenter study. *Am J Transplant*. 2019; 1-11
 107. Doornbos J, Verwey H, Essed CE, Balk AH, de Roos A. MR imaging in assessment of cardiac transplant rejection in humans. *J Comput Assist Tomogr* 1990;14(1):77–81.

108. Marie PY, Angioi M, Carteaux JP, Escanye JM, Mattei S, Tzvetanov K, et al. Detection and prediction of acute heart transplant rejection with the myocardial T2 determination provided by a black-blood magnetic resonance imaging sequence. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(3):825–31.
109. Butler CR, Savu A, Bakal JA, Toma M, Thompson R, Chow K, et al. Correlation of cardiovascular magnetic resonance imaging findings and endomyocardial biopsy results in patients undergoing screening for heart transplant rejection. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(5):643–50.
110. Dolan RS, Rahsepar AA, Blaisdell J, Suwa K, Ghafourian K, Wilcox JE, et al. Multiparametric Cardiac Magnetic Resonance Imaging Can Detect Acute Cardiac Allograft Rejection After Heart Transplantation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(8P2):1632–41.
111. Bonnemains L, Cherifi A, Girerd N, Odille F, Felblinger J. Design of the DRAGET Study: a multicentre controlled diagnostic study to assess the detection of acute rejection in patients with heart transplant by means of T2 quantification with MRI in comparison to myocardial biopsies. *BMJ Open* 2015;5(10):e008963.
112. Imran M, Wang L, McCrohon J, Yu C, Holloway C, Otton J, et al. Native T1 Mapping in the Diagnosis of Cardiac Allograft Rejection: A Prospective Histologically Validated Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(8P2):1618–28.